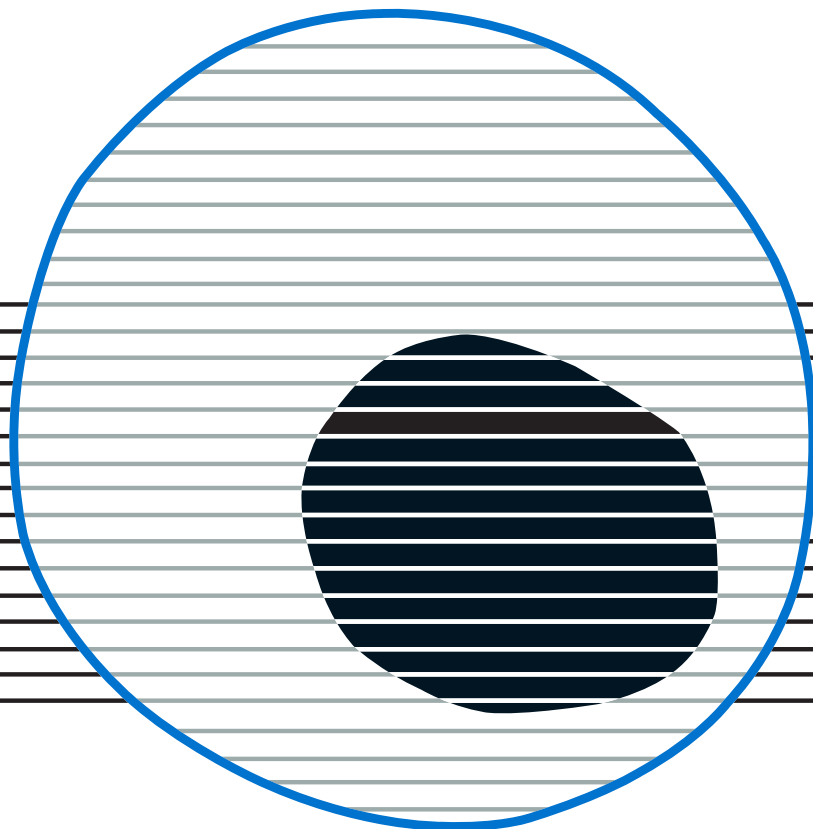


revisiones en

CÁNCER

ESTADIOS INICIALES DEL CÁNCER
DE MAMA INVASIVO (II)

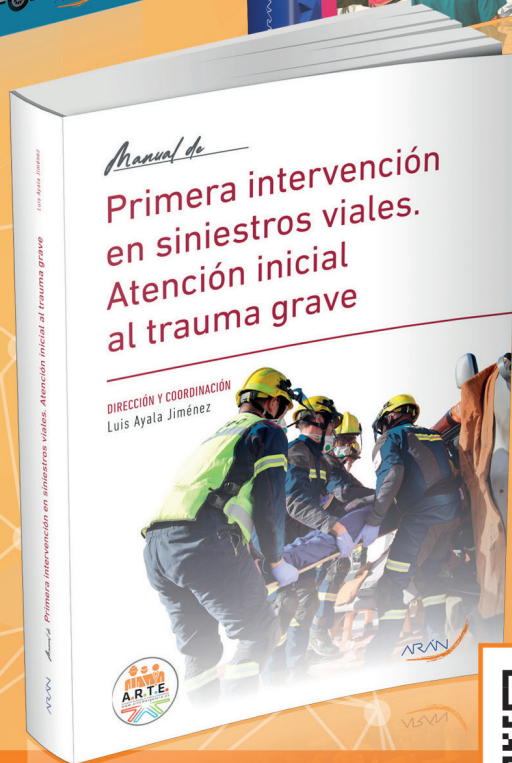
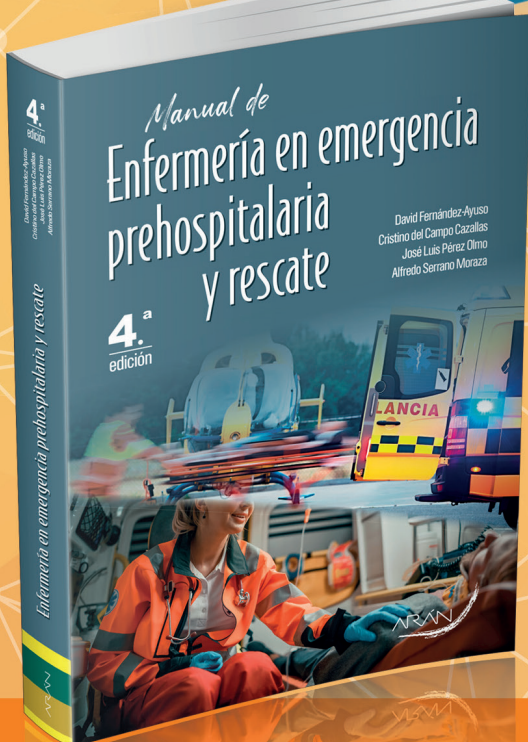
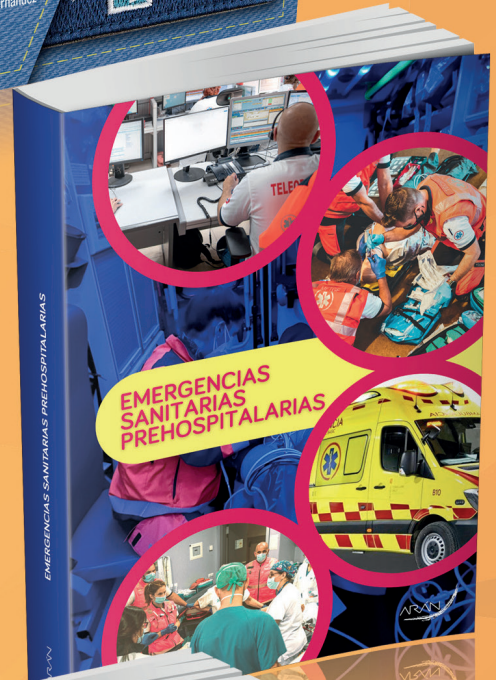
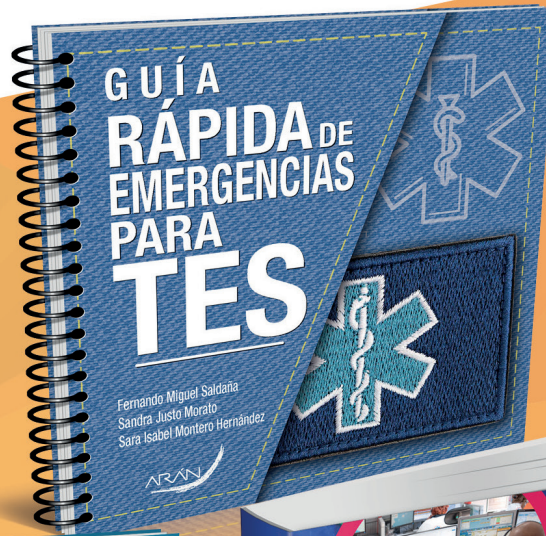
VOL. 36. NÚM. 5, 2022



ARAN

NOVEDAD

EDITORIAL



ediciones.grupoaran.com



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2022. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en
CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 64,00 €
 Médicos Especialistas:..... 95,00 €
 Organismos y Empresas: 152,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2023

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A Través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20 _____

Nota: IVA incluido. El envío de la revista en papel se realiza solo a ámbito nacional. Precios válidos sólo para España.

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

DOCUMENTO PARA EL BANCO

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 36

NÚM. 5

Medicina nuclear para la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama S. Vidal-Sicart	221
Técnica OSNA para ganglio centinela en cáncer de mama H. de la Cueva Sapiña, I. Rienda Martínez	232
Cirugía de la axila en cáncer infiltrante de mama en estadio inicial I. Osorio Silla	238
Cáncer de mama en el varón: una entidad huérfana J. Chamorro Pérez, J. Moreno Doval, C. González Merino, N. Martínez Jáñez	246
Cirugía mamoplástica en cáncer de mama invasor I. Romero, J. Alfaro, L. Landín	253
Calidad de vida en supervivientes de cáncer de mama inicial F. Gil, M. Lleras de Frutos, A. Casellas-Grau	262

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 36

No. 5

Nuclear medicine for sentinel lymph node detection in breast cancer S. Vidal-Sicart	221
OSNA technique for sentinel node in breast cancer H. de la Cueva Sapiña, I. Rienda Martínez	232
Axillary surgery in early-stage infiltrating breast cancer I. Osorio Silla	238
Male breast cancer - An orphan entity J. Chamorro Pérez, J. Moreno Doval, C. González Merino, N. Martínez Jáñez	246
Mammoplastic surgery in invasive breast cancer I. Romero, J. Alfaro, L. Landín	253
Quality of life in early breast cancer survivors F. Gil, M. Lleras de Frutos, A. Casellas-Grau	262

Medicina nuclear para la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama

SERGI VIDAL-SICART

Servicio de Medicina Nuclear. Centre de Diagnòstic per la Imatge (CDI). Hospital Clínic. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de mama es, en todo el mundo, no solo la neoplasia maligna más diagnosticada en las mujeres, sino también la principal causa de muerte por cáncer femenino en muchos países. El procedimiento del ganglio centinela es uno de los enfoques más importantes en la estadificación y en la toma de decisiones en el cáncer de mama y el papel de la medicina nuclear se ha convertido en esencial.

Se exponen aspectos como el uso de la linfogammagrafía, la SPECT/TC y la detección con sonda gamma, así como la variabilidad metodológica en la administración de radiocoloides. Posteriormente, se discuten otras técnicas de cirugía radioguiada, como la localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL), la localización radioguiada de semillas (RSL) y la biopsia dirigida de ganglios linfáticos, útiles para guiar la escisión de tumores primarios y ganglios linfáticos metastásicos. Además de la cirugía radioguiada, la PET/TC con 18F-FDG ha surgido como una modalidad importante para la estadificación y la estratificación en el cáncer de mama localmente avanzado al detectar tanto la enfermedad ganglionar regional como las metástasis a distancia. Por último, recientemente se han diseñado nuevas estrategias que combinan técnicas de medicina nuclear intervencionista para el manejo de la axila con ganglios positivos

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Medicina nuclear intervencionista. Cirugía radioguiada. Ganglio centinela. Mapeo linfático. Localización radioguiada de lesiones mamarias. Biopsia dirigida de ganglios linfáticos.

ABSTRACT

Breast cancer is not only the most commonly diagnosed malignancy in women, but also the leading cause of female cancer death in many countries. The sentinel lymph node procedure is one of the most important approaches in staging and decision making in breast cancer and the role of nuclear medicine has become essential.

Aspects such as the use of lymphoscintigraphy, SPECT/CT and gamma probe detection as well as the methodological variability in radiocolloid administration, are important. Subsequently, other techniques of radioguided surgery like radioguided occult lesion localization (ROLL), radioguided seed localization (RSL) and targeted lymph node biopsy, useful to guide excision of primary tumours and metastatic lymph nodes, are discussed. Besides radioguided surgery, 18F-FDG PET/CT has emerged as an important modality for staging and stratification in locally advanced breast cancer by detecting both regional nodal disease and distant metastases. Finally, new strategies combining interventional nuclear medicine techniques have recently been designed for the management of the node-positive axilla

KEYWORDS: Breast cancer. Interventional nuclear medicine. Radioguided surgery. Sentinel node. Lymphatic mapping. Radioguided breast lesion localization. Targeted lymph node biopsy.

INTRODUCCIÓN

Según las estimaciones de incidencia y de mortalidad por cáncer elaboradas por la Agencia Internacional de Investigación y Cáncer para 2020, el cáncer de mama femenino ha superado al de pulmón, con una estimación de 2,3 millones de nuevos casos (el 11,7 % de todos los casos de cáncer). Con 685 000 muertes, el cáncer de mama es, a nivel mundial, la quinta causa de mortalidad por cáncer. Las tasas de incidencia son un 88 % más altas en los países desarrollados que en los países en desarrollo (55,9 y 29,7 por cada 100 000 mujeres, respectivamente). Sin embargo, las mujeres que viven en los países en vías de desarrollo presentan tasas de mortalidad un 17 % superiores (1).

El cáncer de mama es la principal neoplasia femenina en Europa, con un total de 523 000 nuevos casos estimados en 2018. Presenta las mayores incidencias en todos los países europeos (60-155 por cada 100 000 mujeres), con las tasas más elevadas en Europa occidental y las incidencias más altas para los países del Benelux (Bélgica, Luxemburgo y Países Bajos) y en el norte de Europa, especialmente en el Reino Unido, Suecia y Finlandia. Por el contrario, las tasas de incidencia son considerablemente más bajas en los países de Europa del Este.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres: constituye un 16,2 % del total en Europa, con 138 000 fallecimientos. Las tasas de mortalidad más altas se observan en los países de la península balcánica (Montenegro y Serbia y Croacia) y en parte de Europa del Este, incluyendo Moldavia y Hungría. Las tasas de mortalidad más bajas se observan en el sur de Europa (por ejemplo, en España y Portugal) y en Noruega y Finlandia (2).

En Estados Unidos (EE.UU.) se estima que en 2019 se diagnosticarán 268 600 nuevos casos de cáncer de mama invasivo, con un número de fallecimientos de aproximadamente 41 760 (3,4).

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La octava edición del sistema TNM para la estadificación del cáncer de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) se adoptó globalmente el 1 de enero de 2018 (5,6).

Con respecto a la estadificación del tumor primario, la enfermedad T1 se subcategoriza como T1mi (tamaño del tumor ≤ 1 mm), T1a (> 1 mm, pero ≤ 5 mm), T1b (> 5 mm, pero ≤ 10 mm) y T1c (> 10 mm, pero ≤ 20 mm). T2 se refiere al tamaño del tumor de más de 20 mm, pero ≤ 50 mm. T3 se refiere a los tumores de más de 50 mm. La enfermedad T4 se subcategoriza como T4a (invasión de la pared torácica), T4b (cambios macroscópicos en la piel que incluyen ulceración o nódulos cutáneos satélites o edema) y T4d (carcinoma inflamatorio).

Para la estadificación clínica regional son importantes los ganglios linfáticos axilares y no axilares (mamarios internos y supraclaviculares). Los ganglios linfáticos axilares se dividen en relación con el músculo pectoral menor: el nivel I se refiere a los ganglios linfáticos situados en la parte lateral de su borde externo; el nivel II, a los situados entre los bordes lateral y medial, incluidos los ganglios linfáticos interpectores, y el nivel III, a los situados en la parte medial del borde del músculo pectoral menor e inferior a la clavícula.

La estadificación cN0 se refiere a la ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. La categoría cN1 (metástasis en los ganglios axilares ipsilaterales de nivel I o de nivel II) incluye cN1mi (micrometástasis). La categoría de enfermedad cN2 incluye cN2a (metástasis a los ganglios axilares ipsilaterales de nivel I o de nivel II fijos) y cN2b (metástasis a los ganglios mamaros internos ipsilaterales sin metástasis axilares). La enfermedad de categoría cN3 se subdivide en cN3a (metástasis a los ganglios axilares ipsilaterales de nivel III con o sin metástasis axilares de nivel I o nivel II), cN3b (metástasis a los ganglios mamaros internos ipsilaterales con metástasis axilares de nivel I o nivel II) y cN3c (metástasis a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales). Las metástasis a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales ya no se consideran enfermedad de estadio IV en la octava edición. En cambio, las metástasis a otros grupos de ganglios linfáticos, como los ganglios linfáticos cervicales, los ganglios linfáticos mamaros internos contralaterales o los ganglios linfáticos axilares contralaterales, se consideran metástasis a distancia.

Con respecto a la cantidad de metástasis en los ganglios linfáticos, la presencia de cualquier metástasis macroscópica indica enfermedad en estadio II, como mínimo. La enfermedad N1 se refiere a 1-3 metástasis ganglionares en el nivel I o el nivel II de la axila, mientras que la enfermedad N2a implica 4-9 ganglios en los mismos niveles. La enfermedad N3 implica 10 o más ganglios e indica un mínimo de enfermedad en estadio IIIC.

Respecto a las metástasis a distancia, la clasificación TNM reconoce la categoría M0, que se asocia con la ausencia de pruebas clínicas o de imagen de metástasis a distancia, y la enfermedad M1 basada en metástasis a distancia evidenciadas por hallazgos clínicos o de imagen. En esta última categoría se incluyen las metástasis en los mencionados ganglios linfáticos mamaros internos y axilares, así como en los ganglios linfáticos cervicales. Las cuatro localizaciones más comunes de las metástasis a distancia son los hueso, el pulmón, el cerebro y el hígado. Una subcategoría de M0 se refiere al cM0(i+), en el que se han detectado células o depósitos tumorales $\leq 0,2$ mm en la sangre circulante, la médula ósea u otro tejido ganglionar no regional, pero sin evidencia clínica o de imagen de metástasis a distancia (7-9).

DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA

El drenaje linfático mamario es multidireccional (Fig. 1). El drenaje hacia la axila es la principal vía linfática. Sin embargo, también puede observarse el drenaje hacia otros grupos linfáticos, como el mamario interno, el intramamario, el interpectoral, el periclavicular y el paramamario.

Existen tres niveles de ganglios linfáticos axilares (también conocidos como niveles de Berg) que se definen por su relación anatómica con el músculo pectoral menor. El nivel I se refiere a los grupos ganglionares mamario externo, axilar lateral, subescapular y axilar.

Los ganglios linfáticos del nivel II reciben el drenaje directamente de la mama, pero también de los vasos aferentes de los ganglios del nivel I. La mayoría de los grupos ganglionares mediales de la axila corresponden al nivel III y drenan de los otros grupos axilares, pero también se fusionan con los vasos linfáticos del grupo subclavicular y del tronco subclavio. Algunos vasos linfáticos retromamarios pueden penetrar en el músculo pectoral mayor y viajar a lo largo del vaso torácico acromial, drenando directamente al nivel III. Este nivel

también puede recibir el drenaje de las partes superior y medial de la mama. Los ganglios linfáticos interpectoriales situados entre los músculos pectorales también se conocen como ganglios de Rotter.

Con respecto a la cadena mamaria interna, estos ganglios linfáticos, en particular los situados en los espacios intercostales primero y quinto, drenan las partes posterocentral y posteromedial de la mama. La mayoría de los ganglios linfáticos mamarios internos se localizan en el tercer espacio intercostal, luego en el segundo y en el cuarto (10,11).

GANGLIO CENTINELA

Dada su escasa morbilidad y su gran precisión para identificar las metástasis en los ganglios axilares, el procedimiento de la biopsia selectiva del GC (BSGC) ha ido sustituyendo gradualmente a la linfadenectomía axilar en la estadificación de la axila en pacientes con cáncer de mama precoz (12).

En el cáncer de mama, las primeras aplicaciones del procedimiento se basaron en el uso de colorantes,

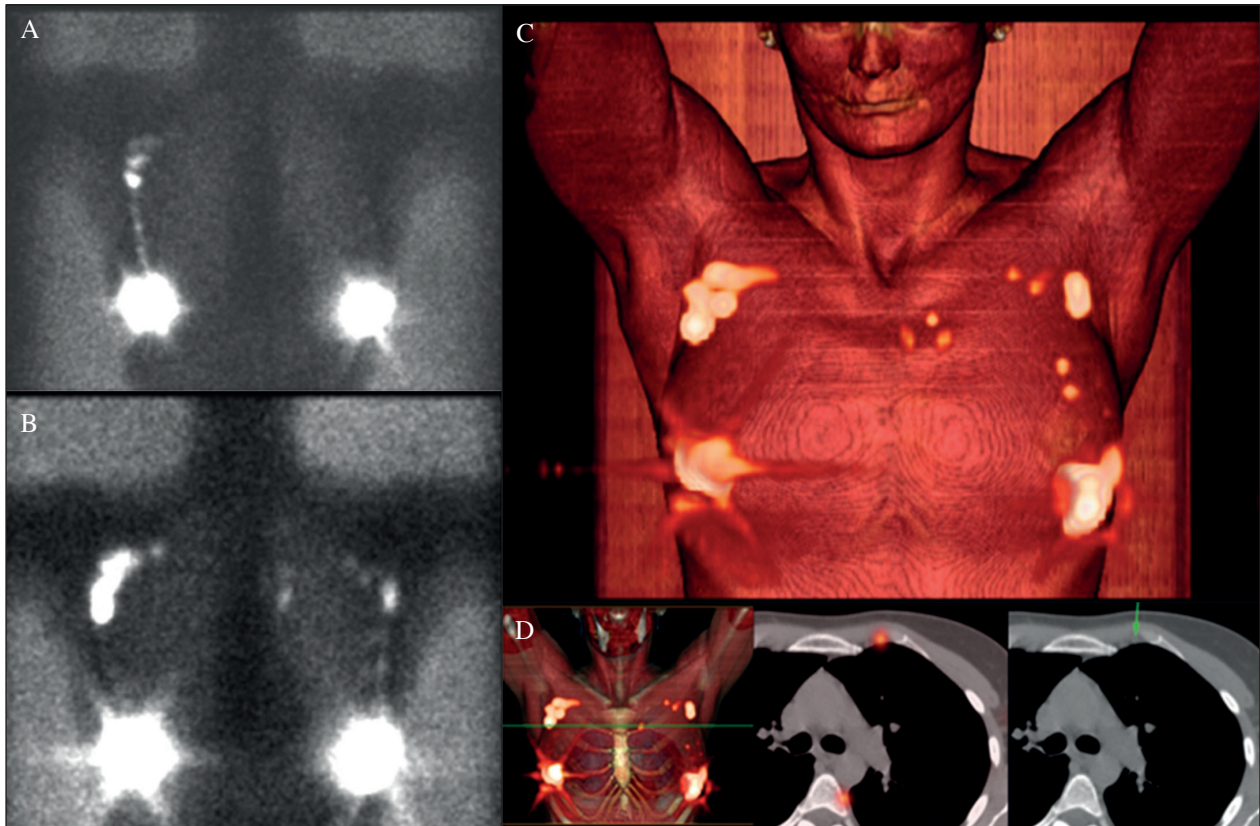


Fig. 1. Ejemplo de drenaje multidireccional del cáncer de mama. Paciente con neoplasia bilateral. A. La imagen planar precoz muestra canal linfático hacia región axilar en mama derecha. B. La imagen planar tardía presenta drenaje bilateral y aparición de captación parasternal izquierda. C. Representación volumétrica del drenaje. D. Reconstrucción SPECT/CT con imágenes fusionadas mostrando la captación en cadena mamaria interna izquierda.

pero ya en 1993 se incorporaron los coloides marcados con isótopos radioactivos para la detección intraoperatoria radioguiada mediante una sonda gamma. Posteriormente, la linfogammagrafía se añadió al procedimiento de la BSGC por su potencial para mostrar los patrones de drenaje de los cánceres de mama individuales y para generar hojas de ruta útiles para guiar al cirujano en la BSGC. La indicación para la BSGC se estableció para los tumores T1 o T2 sin evidencia clínica de metástasis en los ganglios linfáticos axilares y durante más de veinte años estas pacientes han constituido la fuente principal de evaluación clínica y seguimiento a largo plazo en la mayoría de estudios clínicos.

El rendimiento clínico de la BSGC, utilizando radiotrazadores para estas indicaciones, se valoró en un metaanálisis de 88 estudios, que mostró una tasa de identificación del GC del 94 % (aumentando desde el 88 % en el periodo 1992-2000 hasta el 97 % en el periodo 2007-2012), mientras que la tasa de falsos negativos fue del 2,2 % en todo el periodo. Esta experiencia de casi 30 años ha consolidado el papel de los radiocoloides para guiar la BSGC como técnica de elección y procedimiento estándar (13) (Fig. 2).

Con el tiempo se han incluido otras indicaciones a la BSGC. Así, puede realizarse en pacientes con cáncer de mama operable en las siguientes circunstancias: tumores multicéntricos (fuerza de la recomendación: moderada), carcinoma ductal *in situ* (CDIS) cuando va a realizarse una mastectomía (fuerza de la recomendación: débil), cirugía previa de mama o axilar (fuerza de la recomendación: fuerte) y terapia sistémica neoadyuvante preoperatoria (fuerza de la recomendación: moderada).

La BSGC sigue siendo controvertida para el cáncer de mama invasivo de gran tamaño o localmente avanzado (tumores cT3 o cT4), el cáncer de mama inflamatorio y el CDIS cuando se planifica una cirugía para conservar la mama. Según datos más recientes, puede omitirse en esta última categoría.

La evaluación de estudios recientes de pacientes con cáncer de mama primario invasivo T1 o T2 y GC positivo ha mostrado un control axilar con la radioterapia locorregional comparable a la linfadenectomía axilar. Otros ensayos prospectivos han revelado que la supervivencia global a los 10 años de las pacientes tratadas solo con biopsia de GC no es inferior a las tratadas con linfadenectomía completa (14).

En los últimos años, la introducción del tratamiento sistémico neoadyuvante (TSNA) en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial se ha convertido en un estándar de atención que facilita la aplicación de la cirugía de desescalada tanto en pacientes sin infiltración de los ganglios linfáticos axilares como en pacientes con enfermedad ganglionar positiva de baja carga. En la enfermedad axilar clínicamente negativa, la BSGC pos-TSNA es cada vez más precisa. En los ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos, el procedimiento

de GC es menos preciso, lo que justifica su combinación con el marcado de los ganglios linfáticos axilares infiltrados de inicio para volver a determinar con precisión la axila después de la TSNA.

Además, el tratamiento de la axila ha evolucionado hacia un manejo axilar más adaptado, basado en la carga tumoral axilar. La no inferioridad en la supervivencia encontrada para las pacientes con GC negativos o con micrometástasis ha llevado al consenso de realizar la biopsia del GC solo como el tratamiento estándar en estas pacientes. En cambio, en las pacientes con macrometástasis limitadas (uno o dos GC positivos) todavía no hay consenso, aunque, debido a las dudas que surgieron sobre la necesidad de la linfadenectomía axilar para estas pacientes, hay una tendencia a preservar la axila (15).

En estudios recientes se ha observado que los pacientes con GC en cadena mamaria metastásicos tienen una peor supervivencia debido a las metástasis a distancia, con una mayor incidencia asociada a los tumores de más de 1,5 cm. Por lo tanto, puede considerarse la extirpación quirúrgica de los GC mamarios internos, si es técnicamente posible, en pacientes menores de 70 años con tumores de más de 1,5 cm. Este enfoque, que puede afectar al manejo clínico en lo que respecta no solo al tratamiento locorregional, sino también a la terapia sistémica, revaloriza la linfogammagrafía mediante inyecciones de radiotrazador relacionadas con el tumor, que es la única modalidad capaz de mostrar el drenaje parasternal (16).

ADMINISTRACIÓN DEL RADIOTRAZADOR PARA BSGC

A pesar de que la BSGC en cáncer de mama se utiliza desde hace casi 30 años, no existe un consenso sobre la técnica de inyección óptima. Los primeros estudios de validación se referían a las inyecciones profundas relacionadas con el tumor (intratumorales o peritumorales).

La administración peritumoral para la linfogammagrafía mamaria se introdujo en el periodo inicial de BSGC mediante cuatro inyecciones de pequeño volumen alrededor del tumor y se convirtió en una de las técnicas más utilizadas para combinar el mapa linfático preoperatorio y la detección intraoperatoria del GC. La administración intratumoral se basa en una única inyección de pequeño volumen y es probablemente la técnica con mayor reproducibilidad.

Las inyecciones profundas pueden realizarse guiadas por la palpación o la ecografía cuando los tumores no son palpables. Para esta última categoría, la administración intratumoral única guiada por ecografía o estereotaxia puede facilitar la combinación de la BSGC con la localización de la lesión oculta (SNOLL) en la misma sesión (cuando se utiliza un radiocoloide adecuado tanto para la retención en el tumor como para la migración a los ganglios linfáticos).

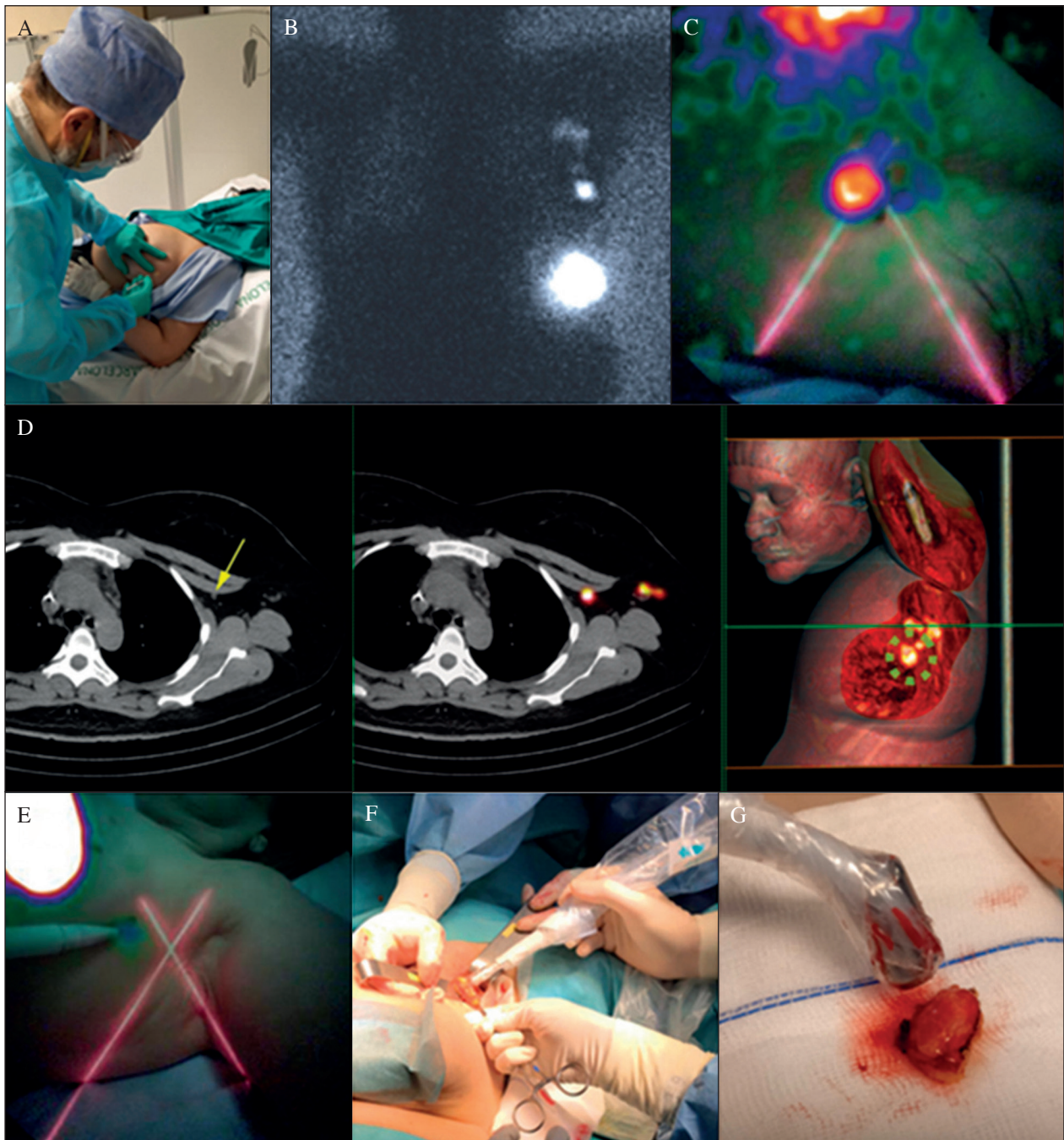


Fig. 2. Proceso de la biopsia selectiva del ganglio centinela. A. Administración del radiotrazador. B y C. Imágenes linfogamagrafías prequirúrgicas con gammacámara y gammacámara portátil, respectivamente. D. Imágenes fusionadas SPECT/CT y reconstrucción volumétrica. E. Marcaje cutáneo de la localización del ganglio Centinela. F. Detección intraoperatoria con sonda gamma. G. Comprobación ex vivo.

Por otra parte, la administración superficial del radiocoloide incluye técnicas de inyección intradérmica, subcutánea, subareolar y periareolar. Estas técnicas son independientes de la naturaleza palpable o no palpable del tumor y han ganado en popularidad en los últimos años debido principalmente a su alta practicabilidad con un mínimo de entrenamiento y a la alta detección

de GC en la axila (mayor riqueza de linfáticos en la piel) (17) (Fig. 3).

Diversos metaanálisis no han encontrado diferencias significativas entre las inyecciones profundas y superficiales de radiotrazadores para la identificación del GC axilar. Por el contrario, la tasa de identificación del GC extraaxilar (mamaria interna, intramamario, supraclavicular, etc.)

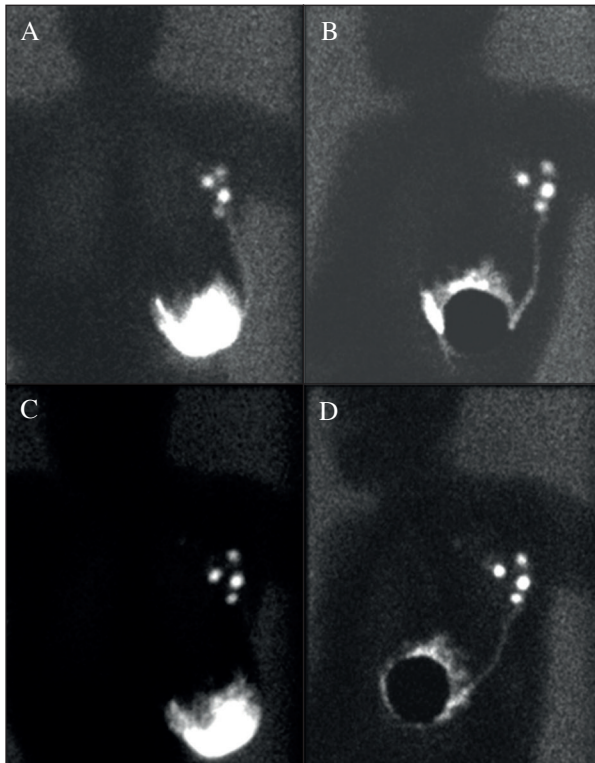


Fig. 3. Administración de radiotrazador por vía superficial (subareolar e intradérmica) con imágenes precoces (30 min p.i.) y tardías (2 h p. i.), anterior (A y C) y oblicua anterior izquierda (B y D), respectivamente. En las oblicuas se observa nítidamente un canal linfático desde la zona de la inyección (tumor) hasta el área de drenaje axilar, con aparición de hasta 4 ganglios linfáticos. La vía superficial presenta un mayor drenaje a la axila y también mayor número de ganglios visualizados.

es significativamente mayor cuando se utiliza la inyección profunda en lugar de la superficial.

Los conocimientos recientes respaldan el planteamiento de que la elección de un enfoque de inyección óptimo dependerá de las indicaciones clínicas específicas. Las inyecciones superficiales pueden ser adecuadas para pacientes con bajo riesgo de metástasis en el GC, como los tumores pequeños o localizados superficialmente en el cuadrante lateral superior de la mama, en los que el objetivo es evitar una linfadenectomía axilar innecesaria. En las pacientes de alto riesgo con tumores grandes o multifocales, o con tumores localizados en profundidad o mediocaudalmente en la mama, en los que se desea una estadificación precisa que incluya GC extraaxilares, una técnica de inyección profunda parece ser más apropiada. Se observa entre un 15 y un 30 % de drenaje a la cadena mamaria interna tras la administración del trazador relacionado con el tumor. En cambio, cuando se realiza una inyección subareolar u otra administración superficial del trazador, el drenaje no axilar es insignificante (18).

En los últimos años se recomienda cada vez más un enfoque de administración de trazadores que combine inyecciones profundas y superficiales para facilitar tanto la detección de GC como la disminución de los resultados falsos negativos. Una inyección de radiotrazador en tres sitios se asocia con una tasa de visualización del GC del 98 % (19).

LINFOGAMMAGRAFÍA PREOPERATORIA Y SPECT/TC

El protocolo habitual para el estudio linfogammagráfico preoperatorio consiste, básicamente, en la realización de imágenes planares en una gammacámara de campo de visión amplio (LFOV) adquiridas 20-30 minutos (imagen precoz) después de la administración del radiotrazador con el fin de representar el patrón de todas las áreas linfáticas de drenaje en una sola imagen. Se recomienda adquirir imágenes diferidas entre 2 y 4 horas después de la inyección del radiocoloide. En cada momento de adquisición deben realizarse como mínimo dos, y preferiblemente tres, imágenes de cinco minutos: anterior, lateral y oblicua anterior de 45°. Las imágenes anteriores se adquieren con el paciente en bipedestación o decúbito supino, con el brazo extendido perpendicular al cuerpo. Las imágenes laterales se adquieren en la misma posición, con el brazo del lado afectado en extensión. Alternativamente, para las vistas laterales puede girarse al paciente 90° tumbado sobre el lado contralateral para facilitar la colocación de la cámara en el lado afectado. También es posible la rotación a una posición de decúbito prono (posición de “pecho colgante”), con la cámara gamma colocada verticalmente del lado afectado para aumentar la distancia entre la inyección y los GC. Para las imágenes oblicuas anteriores de 45° es preferible que el paciente rote de decúbito supino 45° con el brazo colocado por encima de la cabeza. Las imágenes de transmisión adquiridas simultáneamente utilizando una fuente de ^{57}Co o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ colocada detrás o bajo el tronco de la paciente, frente al detector de la cámara, ayudan a delinear el contorno de la mama y las zonas axilares.

Basándose en los hallazgos de la linfogammagrafía, la posición exacta del GC se marca con tinta indeleble en la piel con la ayuda de una fuente puntual radiactiva y de imágenes de la cámara gamma en tiempo real. El proceso de marcado debe realizarse con el brazo en abducción de unos 90°, aproximadamente la misma posición del paciente durante la cirugía. El marcado de la piel también puede ser asistido por la sonda gamma (20).

La no visualización del GC en la linfogammagrafía o durante su localización quirúrgica se ha asociado a factores como la edad (≥ 70 años), el índice de masa corporal ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) y los tumores no palpables. En pacientes sin visualización del GC, la reinyección de radiocoloides aumenta la visualización. También la combinación de inyecciones profundas y superficiales simultáneamente puede evitar la no visualización (21).

Los criterios principales para la identificación del GC están determinados por la visualización de los conductos linfáticos, el tiempo de aparición, la zona de drenaje del ganglio linfático y la intensidad de su captación. En la linfogramagrafía mamaria, ya sea por inyección superficial o profunda del trazador, el drenaje axilar es el patrón más frecuente (17).

Cuando se produce el drenaje a la cadena mamaria interna, el 87 % de los GC se encuentran en el segundo, el tercero y el cuarto espacio intercostal. Además del drenaje a la zona praesternal, también pueden encontrarse GC en localizaciones intramamarias, interpectorales, periclaviculares y paramamarias (11,14,16).

Cuando la mama ha sido tratada (cirugía, tratamiento sistémico adyuvante, radioterapia) hay menos drenaje

axilar ipsilateral (70 %) y una mayor incidencia de drenaje linfático aberrante, con un total de 51 % de drenaje fuera de la axila ipsilateral. Esto incluye la cadena mamaria interna (31 %), interpectoral (7 %), intramamaria (6 %), periclavicular (3,5 %) y la axila contralateral (3,5 %) (17,22).

Por otra parte, la integración de un componente rápido de TC de alta gama en las modernas gammacámaras de doble cabezal, la SPECT/TC, puede adquirirse en la misma sesión que la linfogramagrafía planar. La SPECT/TC representa los GC en un entorno anatómico con la posibilidad de indicar con precisión su ubicación en relación con los músculos pectorales, los vasos sanguíneos, los grupos de ganglios linfáticos, los niveles axilares quirúrgicos y los espacios intercostales (Fig. 4).

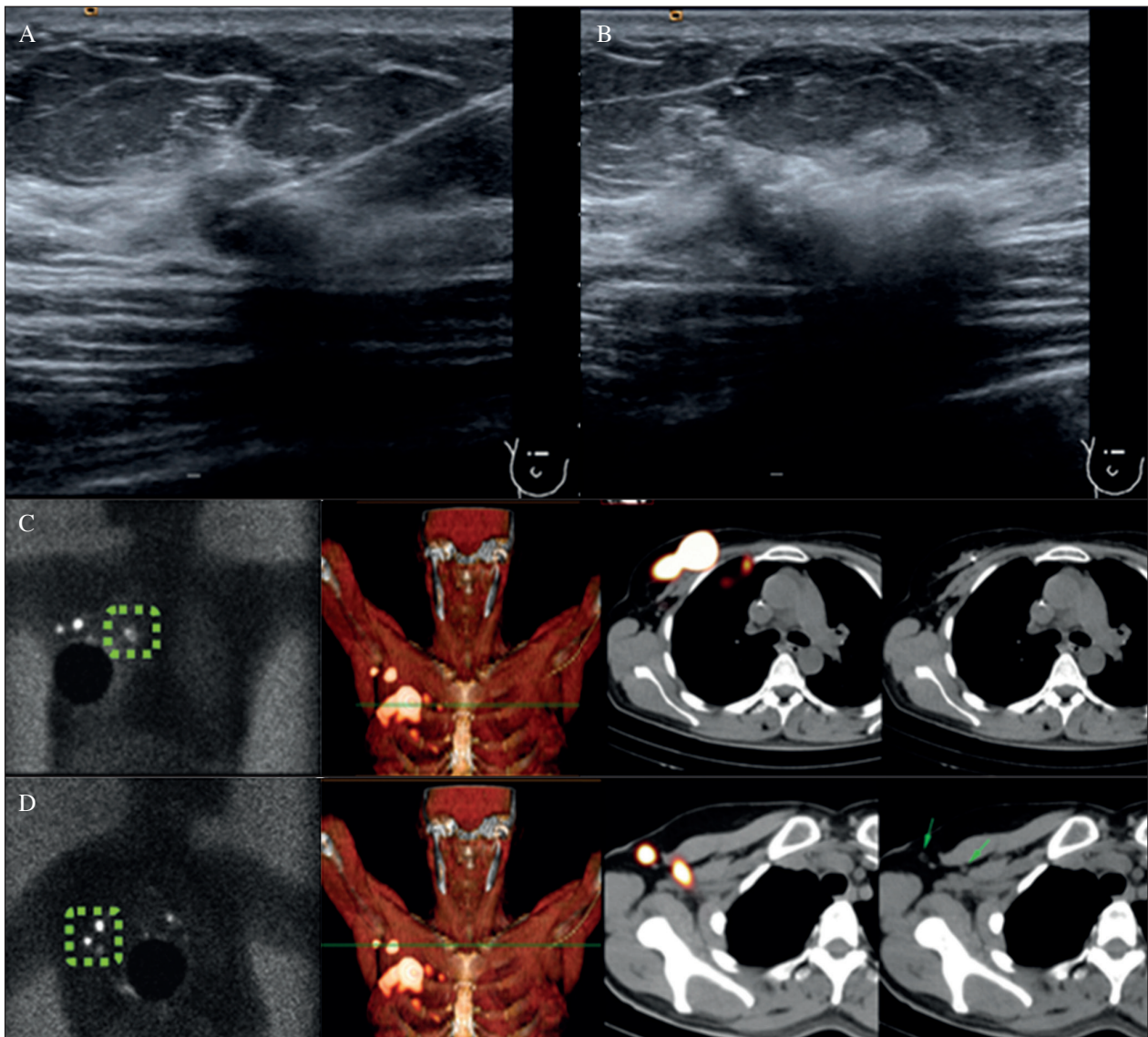


Fig. 4. Inyección intratumoral y ganglio centinela (SNOLL) y utilidad de la SPECT/CT. A y B. Inyección de radiotrazador en lesión no palpable de mama derecha mediante guía ecográfica. C y D. Visualización de drenaje en cadena mamaria interna y axila (círculos punteados verdes) y visualización con imágenes SPECT/CT y volumétricas de dicho drenaje a partir de SEPCT/CT.

Las imágenes de fusión SPECT/TC pueden visualizarse en relación con el componente de TC tras la reconstrucción múltiple y el uso de líneas de referencia cruzadas permite la navegación entre las vistas axial, coronal y sagital. En las imágenes fusionadas, la información anatómica de la TC se muestra como fondo utilizando una escala de grises, mientras que la SPECT sirve como imagen de primer plano mostrando la captación del GC con una escala de colores.

Por su mayor resolución espacial, la SPECT/TC detecta más GC que las imágenes planares y también cambia la información relativa al territorio de drenaje en casi el 20 % de las pacientes.

Las indicaciones de la SPECT/TC para el GC en el cáncer de mama pueden resumirse en aquellos casos en lo que es necesario:

- Visualizar GC en caso de no visualización en imágenes planares.
- Identificar GC en casos con imágenes planares no concluyentes; por ejemplo, GC localizado cerca del sitio de inyección, sospecha de contaminación de la piel y localización de GC en sitios axilares y no axilares poco comunes.
- Para localizar GC en pacientes con recaída de cáncer ipsilateral después del tratamiento con cirugía de mama o radioterapia en el pasado. Para este grupo, la SPECT/TC es obligatoria debido a la mayor visualización del GC y a la falta de coincidencia de territorio del 60 % entre las imágenes planares y la SPECT/TC (23,24).

DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC

El dispositivo más utilizado es la sonda detectora de rayos gamma, que permite contar la radiactividad en el campo quirúrgico proporcionando una lectura numérica y señales audibles proporcionales a la tasa de recuento. Las sondas gamma disponibles en el mercado pueden dividirse en sondas de centelleo y sondas de semiconductor. Independientemente del tipo, la ventana de energía para la detección/conteo se establece en el pico de 140 keV del ^{99m}Tc. Las sondas deben combinar una sensibilidad adecuada para detectar los GC escasamente activos (por ejemplo, debido a una baja captación nodal o por la atenuación de los tejidos blandos) con una capacidad para discriminar la actividad dentro de un GC, lo que requiere una sonda bien colimada.

Las sondas gamma son cilíndricas, con un diámetro que varía de 9 a 18 mm. Algunos modelos están ligeramente acodados para facilitar la manipulación en el campo quirúrgico. En el quirófano, la marca en la piel indicada por el médico nuclear durante la obtención de imágenes con la gammacámara la utiliza el cirujano para orientarse en la incisión, que se realiza, habitualmente, en el lugar con mayor tasa de conteo con la ayuda

de una sonda gamma. Posteriormente, la sonda gamma se introduce a través de la incisión de la piel para localizar el GC, el cual, generalmente, se identifica fácilmente por las señales acústicas emitidas. La localización puede combinarse con el uso de un colorante azul o de un trazador con fluorescencia inyectado 10-20 minutos antes del inicio de la cirugía o incluso con trazadores híbridos (25). Después de la extirpación del GC se controla el campo operatorio para detectar la actividad residual con la sonda gamma.

En caso de GC extraaxilares, el uso adicional de una gammacámara portátil puede mejorar la fiabilidad del procedimiento de GC al proporcionar imágenes de alta resolución. Estos dispositivos también son útiles en los casos con drenaje axilar en las proximidades del lugar de la inyección.

Existen dispositivos más sofisticados basados en la detección gamma que han incorporado la tecnología *freehand* SPECT para la obtención de imágenes tridimensionales de la distribución del radiotrazador en los GC axilares y la posibilidad, incluso, de navegación intraoperatoria (14,26).

ROLL: LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES OCULTAS

La administración intralesional de un trazador que permita localizar lesiones mamarias primarias no palpables y extirparlas es una aplicación conocida como ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*).

La primera validación clínica de ROLL se basó en una inyección intralesional directa de macroagregados de albúmina (MAA) marcados con ^{99m}Tc en lesiones mamarias no palpables guiadas por ecografía o mamografía estereotáxica. Los ^{99m}Tc-MAA con un tamaño de partícula de 10-150 μ m se retienen en el tumor sin migración desde el lugar de la inyección.

ROLL puede realizarse el mismo día o al día siguiente de la administración del trazador. Para conseguir una distribución concentrada del trazador en el tumor, el radiotrazador debe inyectarse lo más centrado posible en la lesión. En el quirófano, la incisión de la piel es guiada por una sonda gamma después de buscar el lugar con la mayor actividad. Durante la escisión, la sonda gamma se introduce a través de una pequeña incisión. El recuento en tiempo real intraoperatorio de la sonda gamma permite al cirujano localizar fácilmente el depósito focal de ^{99m}Tc-MAA, lo que facilita la exéresis de la lesión.

Tras la extirpación de la lesión, debe comprobarse su actividad y la residual en el campo quirúrgico para evitar la posibilidad de omitir algún tejido tumoral remanente.

La técnica ROLL, en comparación con otras técnicas de localización, como el arpón, permite centrar mejor la lesión dentro de la muestra y reducir la cantidad de tejido sano que hay que extirpar (27,28).

Desde hace unos años la técnica ROLL está utilizándose en la cirugía conservadora de la mama combinando la tumorectomía y la BSGC mediante una inyección única de trazador intralesional. Este enfoque se conoce como SNOLL y se basa en el uso de radiocoloides con capacidad de migrar a los ganglios linfáticos regionales para la identificación del GC, pero con suficiente retención en el lugar de la inyección para facilitar la resección del tumor primario (14,29).

RSL: LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA CON SEMILLAS RADIOACTIVAS

La localización radioguiada de semillas (RSL) se introdujo hace unos años para guiar la escisión de lesiones mamarias. La RSL utiliza semillas de ^{125}I . Parece ser comparable a la ROLL en cuanto a los resultados y se basa en el uso de dispositivos de sonda gamma similares en el quirófano. Las semillas de ^{125}I ($< 8\text{M}$ bq) son esencialmente las mismas que se utilizan para la braquiterapia del cáncer de próstata, es decir, una cápsula de titanio de 4,5-0,8 mm que contiene un cilindro de cerámica enriquecido con ^{125}I -yodo que tiene un largo tiempo de decaimiento (una vida media de 59,4 días) y emite fotones de baja energía (27 keV).

La semilla radiactiva se coloca, bajo guía mamográfica o ultrasonográfica, en el centro de la lesión mamaria utilizando una aguja de 18 G. Tras la colocación satisfactoria, la localización exacta se confirma mediante mamografía.

No se han notificado diferencias significativas en cuanto al peso de la muestra, las tasas de reintervención y la supervivencia sin recidiva local a cinco años en el cáncer de mama impalpable entre la RSL y el ROLL (30).

Con respecto al cáncer de mama localmente avanzado que recibe quimioterapia neoadyuvante, la RSL también es comparable con la ROLL, pero con más ventajas prácticas. Debido a la larga vida media del ^{125}I , la implantación de semillas para guiar la escisión del tumor residual puede realizarse antes de la quimioterapia sin necesidad de inyectar un trazador adicional, como es necesario para el ROLL, después de completar el tratamiento neoadyuvante.

Durante la intervención quirúrgica, la escisión de la lesión se realiza con una sonda gamma manual. Tras las mediciones transcutáneas con esta sonda gamma, se determina el lugar de máxima actividad y se marca su ubicación en la piel para guiar la incisión por parte del cirujano. A continuación, se procede a la escisión del tumor que contiene la semilla radiactiva. La escisión correcta se confirma mediante mediciones que indican la ausencia de señales de ^{125}I en los bordes quirúrgicos y el campo operatorio, acompañadas de un recuento positivo en la muestra extirpada (14,31).

MARI Y TAD. LA BIOPSIA DIRIGIDA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

El procedimiento llamado MARI (marcado de ganglios linfáticos axilares con semillas de ^{125}I) se basa en la implantación de semillas de ^{125}I en los ganglios linfáticos metastásicos axilares antes de la quimioterapia neoadyuvante. Antes de la inserción de las semillas es necesario realizar una biopsia por aspiración con aguja fina para determinar el ganglio linfático previsto. Por lo general, se selecciona un solo ganglio linfático (normalmente el más grande) para la biopsia y la inserción de la semilla, aunque en los casos de enfermedad ganglionar múltiple pueden seleccionarse más ganglios linfáticos. El procedimiento suele combinarse con el marcaje del tumor primario (RSL) (32) (Fig. 5).

Tras la finalización de la quimioterapia neoadyuvante, la extirpación del ganglio linfático marcado se lleva a cabo, en la mayoría de los casos, en la misma sesión en la que se realiza la RSL de la lesión primaria. Con la sonda gamma se determina el punto de mayor actividad sobre la superficie de la axila y posteriormente se marca en la piel con tinta. La escisión del ganglio marcado se realiza con ayuda de la sonda gamma y, tras su extracción, se comprueba la ausencia de radiación en la axila.

La técnica MARI es capaz de alcanzar una tasa de identificación de ganglios linfáticos del 97 % con una tasa de falsos negativos aceptable (7 %) en la predicción de respuesta completa en la axila afectada. No se observa ninguna pérdida relevante de señal de ^{125}I durante 17-18 semanas. La alta tasa de éxito de MARI se basa en la detección de las señales radiactivas con la sonda gamma. Esta es una ventaja técnica importante en comparación con el uso de clips perdidos, que solo pueden retirarse guiándose por radiografía, ecografía o tomografía computarizada (33).

El procedimiento MARI, junto con la BSGC, se conoce como “disección axilar dirigida” (TAD). Cuando se realiza la TAD la tasa de falsos negativos tiende a ser menor (2-4 %) (34).

Aunque la MARI y la TAD parecen tener resultados satisfactorios, no hay consenso en cuanto al número de ganglios linfáticos que deben marcarse en pacientes con más de un ganglio linfático sospechoso en las imágenes (ecografía, ^{18}F -FDG PET/CT). El marcado de un solo ganglio tiene como ventajas un menor coste, posiblemente menos morbilidad en el brazo (se extirpan menos ganglios) y un procedimiento de marcado más sencillo. El marcaje de todos los ganglios sospechosos se asocia potencialmente a menores tasas de falsos negativos, pero puede conllevar mayores costes, mayor probabilidad de que no se extirpe uno de los ganglios marcados, más morbilidad del brazo y un procedimiento de marcaje complicado.

La aplicación de una estrategia combinada mediante el uso de PET/CT con ^{18}F FDG y la técnica MARI

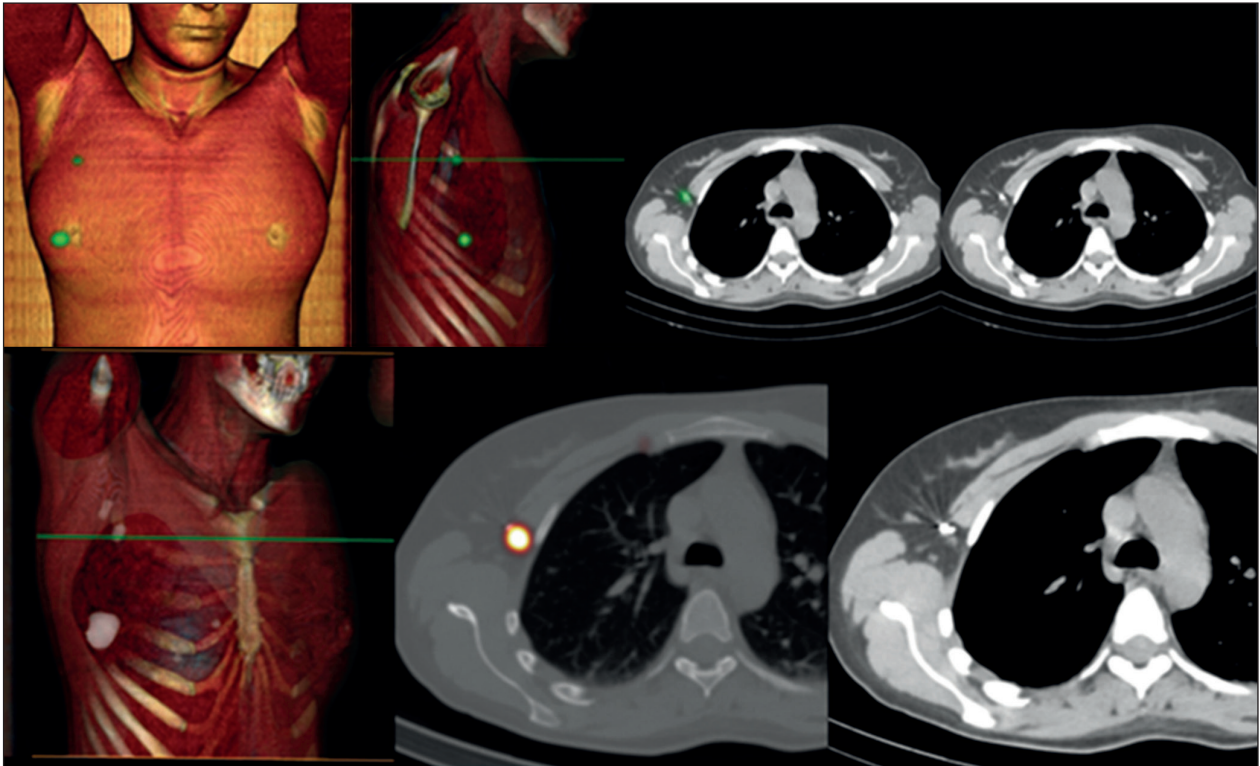


Fig. 5. Utilización de semillas de ^{125}I para el marcaje de lesiones mamarias y del ganglio axilar (N1) (puntos verdes en imágenes superiores). Técnica TAD (con utilización de ganglio centinela), que coincide con el ganglio axilar marcado con semilla. Imágenes inferiores.

permite estratificar el riesgo y adaptar el tratamiento de la axila para conseguir la desescalada terapéutica y evitar linfadenectomías innecesarias.

En las pacientes con 1-3 ganglios linfáticos ávidos de ^{18}F FDG y respuesta completa MARI, no se propone ningún tratamiento posterior, mientras que en las pacientes con enfermedad residual se aplica radioterapia de la axila. Por otro lado, las pacientes con más de 4 ganglios linfáticos captantes de ^{18}F FDG y MARI asociado a respuesta completa son candidatas a radioterapia de la axila, mientras que para las pacientes con enfermedad residual asociada a MARI se propone tanto la disección de los ganglios linfáticos axilares como la radioterapia.

La aplicación de este algoritmo dio lugar a una reducción del 82 % en la disección de los ganglios linfáticos axilares con una baja tasa de recurrencia en el seguimiento (35).

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Sergi Vidal-Sicart
Servicio de Medicina Nuclear
Centre de Diagnòstic per la Imatge (CDI)
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona
e-mail: svidal@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-87.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc; 2019.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (editors.). TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Hoboken (New Jersey, USA): Wiley Blackwell; 2017.
6. Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. (editors.) AJCC cancer staging manual, 8 edition. New York (USA): Springer International Publishing; 2017.
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194-220.
8. Chung HL, Le-Petross HT, Leung JWT. Imaging updates to breast cancer lymph node management. *RadioGraphics* 2021;41:1283-99.
9. Kalli S, Semine A, Cohen S, et al. American Joint Committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2018;38:1921-33.
10. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira C, Inguenault C, Pulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg* 2010;97:1659-65.
11. Uren RF, Howman-Giles R, Chung DKV, Spillane AJ, Noushi F, Gillet D, et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical

- location of sentinel lymph nodes in breast cancer and re-define lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast* 2012;21:480-6.
12. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guide update. *J Clin Oncol* 2017;35:561-4.
 13. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer imaging. *Eur J Surg* 2016;42:466-73.
 14. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Páez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 2022;52:551-60.
 15. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al; Grupo de Trabajo de Cirugía Radioguiada de la SEMNIM. Review of the role of the sentinel node biopsy in neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer and negative or positive axillary node at diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:63-70.
 16. Van Loevezijn AA, Bartels SAL, van Duijnhoven FH, Heemsbergen WD, Bosma SJ, Elkhuizen PHM, et al. Internal Mammary Chain Sentinel Nodes in Early-Stage Breast Cancer Patients: Toward Selective Removal. *Ann. Surg. Oncol* 2019;26:945-53.
 17. Pereira Arias-Bouda LM, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Preoperative and intraoperative lymphatic mapping for radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. In: Mariani G, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA (editors). *Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping*. Milan: Springer, Italy; 2020. p. 185-217.
 18. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJTh, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-7.
 19. Freebody J, Fernando S, Rossleigh MA. Triple-site radiotracer application in breast lymphoscintigraphy and sentinel node discordance. *World J Nucl Med* 2019;18:127-31.
 20. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-47.
 21. Chahid Y, Qiu X, van de Garde EMW, Verberne HJ, Booij J. Risk factors for nonvisualization of the sentinel lymph node on lymphoscintigraphy in breast cancer patients. *EJNMI Res* 2021;11:54.
 22. Raghoo R, Pereira Arias-Bouda LM, Valdés Olmos RA. Unexpected Lymphatic Drainage of the Treated Breast. *Clin Nucl Med* 2019;44:732-4.
 23. Jiménez-Hefferman A, Ellman A, Sado H, Huic D, Bal C, Parameswaran R, et al. Results of a prospective multicenter International Atomic Energy Agency sentinel node trial on the value of SPECT/CT over planar imaging in various malignancies. *J Nucl Med* 2015;56:1338-44.
 24. Borrelli P, Donswijk ML, Stokkel MP, Teixeira SC, van Tinteren, Rutgers EJTh, et al. Contribution of SPECT/CT for sentinel node localization in patients with ipsilateral breast cancer relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:630-7.
 25. Manca G, Garau LM, Mazzarri S, Mazzuca L, Muccioli S, Ghilli M, et al. Novel Experience in Hybrid Tracers: Clinical Evaluation of Feasibility and Efficacy in Using ICG-99mTc Nanotop for Sentinel Node Procedure in Breast Cancer Patients. *Clin Nucl med* 2021;46:e181-7.
 26. Orsini F, Guidoccio F, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA, Mariani G. General concepts on radioguided sentinel lymph node biopsy: preoperative imaging, intraoperative gamma probe guidance, intraoperative imaging, multimodality imaging. In: Mariani G, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA (editors). *Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping*. Milan: Springer, Italy; 2020. p. 151-69.
 27. Kiruparan N, Kiruparan P, Debnath D. Use of wire-guided and radio-guided occult lesion localization for non-palpable breast lesions: A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Asian J Surg* 2022;45:79-88.
 28. Carrera D, Martín L, Flor M, Guspi F, Picas J, Izquierdo V, et al. Use of the ROLL technique for lumpectomy in non-palpable breast lesions. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:285-91.
 29. De la Riva Pérez PA, Carrera Salazar D, Paredes Barranco P, Goñi Gironés E. Survey of the Radioguided Surgery Working Group (GTCRG-RGSWG) of the Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SEMNM): Radioguided localization of non-palpable breast lesions with or without indication for selective sentinel node biopsy: ROLL, SNOLL and 125I seeds. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2022;41:223-30.
 30. Niinikoski L, Hukkinen K, Leidenius MHK, Vaara P, Voynov A, Heikkilä P, et al. Resection margins and local recurrences of impalpable breast cancer: comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) and radioactive seed localization (RSL). *Breast* 2019;47:93-101.
 31. Janssen NN, Nijkamp J, Alderliesten T, Loo CE, Rutgers EJ, Sonke JJ, et al. Radioactive seed localization in breast cancer treatment. *Br J Surg* 2016;103:70-80.
 32. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Druker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378-82.
 33. Hassing CMS, Tvedskov TF, Kroman N, Klausen TL, Drejøe JB, Tvedskov JF, et al. Radioactive seed localization of non-palpable lymph nodes—a feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:725-30.
 34. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, et al. Surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: current status, knowledge gaps, and rationale for the EUBREAST-03 AXSANA study. *Cancers* 2021;13:1565
 35. Van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, Groen EJ, Stokkel M, Loo CE, et al. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node positive breast cancer by combining PET/CT and the MARI procedure. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1512-20.

Técnica OSNA para ganglio centinela en cáncer de mama

HELENA DE LA CUEVA SAPIÑA¹, IVÁN RIENDA MARTÍNEZ²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

La biopsia selectiva de ganglio centinela es el método estándar de estadificación axilar en pacientes con cáncer de mama inicial por su menor morbilidad respecto a la linfadenectomía. El ganglio o ganglios obtenidos pueden examinarse mediante los métodos convencionales basados en la tinción con hematoxilina-eosina y la inmunohistoquímica. Sin embargo, en los últimos años ha emergido con fuerza la técnica molecular denominada OSNA, que aporta múltiples ventajas respecto a los métodos histopatológicos clásicos, de forma que su uso se ha extendido desde el entorno intraoperatorio, donde se desarrolló inicialmente, hasta el estudio ganglionar en diferido. Además, es válido tanto en cirugía primaria como tras un tratamiento neoadyuvante.

En este trabajo trataremos de resumir en qué consiste la técnica OSNA y sus potenciales ventajas a nivel clínico y para el sistema sanitario, así como sus principales limitaciones.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Técnica OSNA. Ganglio centinela. Ventajas. Análisis intraoperatorio.

INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como procedimiento de estadificación ganglionar aplicado al cáncer de mama en estadios iniciales es una técnica que desde su implantación progresiva a partir de los años noventa del siglo pasado ha supuesto una importante reducción en la morbilidad de las pacientes con respecto a la linfadenectomía axilar (LA), que fue durante décadas el procedimiento estándar para el estudio y el tratamiento de los ganglios axilares independientemente de la sospecha clínica de su afectación (1).

ABSTRACT

Selective sentinel lymph node biopsy is the usual method of staging breast cancer in early stages due to its lower morbidity compared to axillary lymphadenectomy. The node or nodes obtained can be examined by different methods, classically hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry have been used. In recent years, the OSNA technique has emerged strongly, a molecular method that provides many advantages over conventional methods, and its use has spread from the intraoperative setting, where it was initially started, to deferred lymph node study and is valid in primary surgery and after neoadjuvant treatment.

In this work we will try to summarize what the OSNA technique consists of, its possible advantages at a clinical level and for the health system, as well as its main limitations.

KEYWORDS: Breast cancer. OSNA technique. Sentinel lymph node. Advantages. Intraoperative assessment.

Con la BSGC se obtiene un número limitado de ganglios que pueden analizarse con diferentes técnicas, desde la clásica tinción con hematoxilina-eosina (HE) e inmunohistoquímica hasta las técnicas moleculares como la denominada *one-step nucleic acid amplification* (OSNA), que es actualmente la técnica recomendada, especialmente cuando se requiere conocer el resultado del análisis del ganglio de forma intraoperatoria, aunque su empleo se aconseja también para el análisis ganglionar en diferido (2).

Se describirá a continuación la técnica de procesamiento de un ganglio mediante OSNA, sus potenciales aplicaciones y ventajas a nivel clínico y para el sistema sanitario, así como sus principales limitaciones.

TÉCNICA OSNA

FUNDAMENTOS

La técnica OSNA es un método de patología molecular que consiste en la solubilización completa de un ganglio linfático seguida de una amplificación isotérmica mediada por bucle acoplada a transcripción inversa o *reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification* (RT-LAMP) de un ARN mensajero (ARNm) diana, en concreto, del ARNm que codifica la proteína citoqueratina-19 (CK19) (3).

La RT-LAMP es una técnica de amplificación de ARN altamente específica, eficiente y rápida que, a diferencia del método de reacción en cadena de la polimerasa o *polymerase chain reaction* (PCR), se produce en condiciones isotérmicas (unos 65 °C) (4,5).

Una importante ventaja de la RT-LAMP sobre los métodos basados en PCR es que se evita la amplificación de ADN genómico de doble cadena, lo que limita la aparición de resultados falsos positivos (3,5).

La amplificación de ácidos nucleicos en la RT-LAMP genera una gran cantidad de ion pirofosfato (PPi) como subproducto y, a su vez, el PPi reacciona con el ion magnesio presente en la solución de tamponado, lo que da lugar a un precipitado de PPi de magnesio que otorga turbidez a la disolución (6). La técnica OSNA permite monitorizar la amplificación del ARNm de CK19 mediante la medición de la turbidez de la disolución durante la propia reacción de amplificación (3).

Las citoqueratinas (CK) son proteínas que constituyen los filamentos intermedios del citoesqueleto de las células epiteliales normales y de las células de carcinoma; en concreto, la expresión de CK19 mediante inmunohistoquímica (IHQ) es positiva en un 98,4 % de los carcinomas de mama (7). Se recomienda comprobar mediante IHQ que al menos un 30 % de la celularidad del tumor primario expresa CK19 antes de realizar el método OSNA para evitar posibles falsos negativos (aunque puede encontrarse ARNm de la CK19 también en casos en los que no existe expresión proteica de CK19) (8).

PROCESAMIENTO DEL GANGLIO

Una vez tomada la BSGC, la muestra debe introducirse rápidamente en un contenedor estéril estanco bien cerrado para evitar su contaminación, su deshidratación y la degradación del ARN. La muestra irá en fresco, sin ningún líquido fijador, conservante u otros. La forma ideal para almacenar y transportar la muestra desde el quirófano hasta el laboratorio de patología será en hielo (entre 0 y 4 °C) y en un tiempo inferior a 15 minutos.

Siguiendo el protocolo del último consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la BSGC (2), la muestra deberá estar

convenientemente identificada con los datos de la paciente y acompañada de una solicitud de estudio de BSGC mediante método OSNA, que deberá incluir los datos de filiación de la paciente, diagnóstico histológico del tumor, topografía de la biopsia (axilar, intramamaria y mamaria interna) y lateralidad, número de ganglios centinelas extraídos y si la paciente ha recibido terapia preoperatoria sistémica. En caso de que alguno de los ganglios centinelas remitidos cuente con marcador metálico o semilla, este dato deberá especificarse también en la solicitud y el ganglio en cuestión deberá remitirse de forma individualizada.

Una vez en el laboratorio de patología, el ganglio o los ganglios centinelas serán aislados del tejido adiposo extraganglionar. El tejido adiposo se fijará en formalina y se incluirá en parafina para un análisis histológico convencional en diferido que permita objetivar la eventual extensión extracapsular de la metástasis.

Si existe indicación de estudio intraoperatorio de la BSGC, cada ganglio centinela se procesará de forma inmediata. En caso de estudio diferido, las muestras podrán permanecer refrigeradas (de 2 a 8 °C) durante un máximo de 8 horas. Para tiempos mayores, las muestras deberán conservarse a -80 °C.

Cada ganglio centinela será completamente solubilizado y homogeneizado en una disolución de lisado tamponada (habiendo retirado el marcador metálico o semilla en aquellos casos en que los que el ganglio cuente con ellos). Posteriormente, esta muestra se añade a una segunda disolución previamente preparada que contendrá todos los elementos necesarios para que se lleven a cabo las reacciones de transcripción inversa y de amplificación del gen diana, si este estuviera presente en la muestra. Este procedimiento se realizará a una temperatura ambiente inferior a 20 °C y durante un tiempo de alrededor de 2 minutos (9).

El resultado del procedimiento previo, denominado “disolución de reacción”, será incubado a 64 °C para provocar la reacción de RT-LAMP. Cuanto mayor sea la concentración del gen diana en la muestra, su amplificación se realizará más velozmente y la turbidez de la disolución de reacción aumentará de forma más rápida. La turbidez de la disolución se medirá de forma simultánea a la reacción de amplificación génica a través de la emisión de un haz de luz de una longitud de onda central de 465 nm dirigido hacia la disolución de reacción y detectando la luz transmitida a través de esta. Una vez que la turbidez alcanza un umbral determinado, se obtiene el tiempo que este fenómeno ha tardado en producirse, lo que se conoce como “tiempo de subida” (3,9).

Previamente a todo este proceso (o de forma simultánea fuera de un contexto intraoperatorio), se habrá elaborado una curva estándar de relación entre la concentración en número de copias de ARNm de CK19/ μ L logarítmica y los tiempos de subida a partir de tres muestras de calibración con concentración de ARNm

de CK19 conocida. A partir de esta curva estándar, puede calcularse el número de copias de ARNm de CK19/ μ L de nuestra muestra conociendo el tiempo de subida que hemos medido en la disolución de reacción del ganglio centinela (9).

Toda la manipulación de la muestra y el aparataje necesario deben realizarse por personal cualificado y entrenado para ello y manteniendo las medidas necesarias para evitar la contaminación de la muestra y las medidas de seguridad específicas dirigidas frente a riesgos laborales en el laboratorio.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

A partir del número de copias de ARNm de CK19/ μ L determinado mediante el método OSNA, podrán ofrecerse los siguientes resultados clínicos (3):

- *Macrometástasis*: más de 5000 copias de ARNm de CK19/ μ L equivalen a un foco metastásico mayor de 2 mm de diámetro en un estudio histológico convencional.
- *Micrometástasis*: entre 250 y 5000 copias de ARNm de CK19/ μ L equivalen a un foco metastásico de entre 0,2 y 2 mm de diámetro.
- *Células tumorales aisladas o isolated tumour cells (ITC)*: entre 160 y 250 copias de ARNm de CK19/ μ L equivalen a grupos tumorales inferiores a 200 células o 0,2 mm de diámetro.

APLICACIONES DE LA TÉCNICA OSNA

ANÁLISIS INTRAOPERATORIO DE LA BSGC CON OSNA

La BSGC tiene como objetivo detectar la presencia de metástasis en el ganglio linfático y cuantificarlas por su tamaño, información relevante a la hora de establecer el pronóstico y el tratamiento complementario. En muchas ocasiones de este resultado también depende la decisión de proceder o no al vaciamiento axilar. En estos casos surge la conveniencia de procesar el ganglio o los ganglios obtenidos con una técnica con suficiente sensibilidad y en un tiempo que permita tomar la decisión de forma inmediata durante el acto quirúrgico del tumor primario, lo que evita una segunda intervención de considerarse adecuada la linfadenectomía.

Existen diferentes métodos de análisis intraoperatorio del ganglio centinela: los métodos convencionales y los moleculares, como el OSNA. Por métodos convencionales nos referimos a aquellos basados en la tinción de HE, como la observación de impronta citológica o el corte por congelación. La sensibilidad es variable según los estudios, pero ronda el 63 % para la impronta (81 % para macrometástasis y 22 % para micrometástasis) y el 78 % para el corte por congelación (94 % para macrome-

tástasis, 40 % para micrometástasis). La especificidad para ambos es del 100 % (10,11). El examen de corte por congelación requiere más tiempo, así como cierta habilidad del patólogo, y está sujeto a la variabilidad interobservador (12). En la citología el resultado es más rápido, aunque se examina un número limitado de células. En ambos casos solo es posible examinar una parte del ganglio durante la intervención. El resto se estudia en diferido con tinción histológica y citoqueratinas. En ambas técnicas siempre existe un posible sesgo por el muestreo que se realiza del ganglio (13,14).

Por su parte, la técnica OSNA fue desarrollada inicialmente para mejorar los resultados del análisis intraoperatorio del ganglio centinela. A diferencia de la citología y del corte por congelación, con OSNA se cuantifica el ARNm de la CK19 del ganglio completo en un solo acto. Permite detectar y diferenciar la presencia de micro- y macrometástasis en los ganglios con una concordancia del 98,2 % con los métodos histopatológicos clásicos empleando HE y citoqueratinas, prácticamente en ausencia de falsos positivos, según los primeros resultados publicados por Tsujimoto en 2007 (3). Actualmente es un método estandarizado y un metaanálisis del conjunto de los estudios muestra que, cuando se estudian por OSNA, se detecta una proporción ligeramente mayor de ganglios positivos, a expensas de un aumento en la detección de micrometástasis, con una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 98 % para la detección de macrometástasis (15), superior a los métodos clásicos.

Con respecto al tiempo que se requiere para llevar a cabo el procedimiento, según los estudios varía desde menos de 30 minutos a 39,6 minutos para analizar un ganglio con OSNA, lo que aumenta en 5-10 minutos el tiempo por cada ganglio adicional incluido (14). Por tanto, es factible su realización durante el acto quirúrgico, cuyo tiempo medio de duración se acorta si se utiliza el método molecular en comparación con el examen de corte por congelación (de $70 \pm 10,5$ a $42,1 \pm 5,1$ minutos) (16).

Por todo ello, se confirma que, empleando la técnica OSNA, es posible realizar la LA (en caso de estar indicada) en el mismo acto quirúrgico del tumor primario en la gran mayoría de los casos, lo que reduce el número de linfadenectomías axilares en un segundo tiempo frente a los métodos convencionales de análisis de la BSGC (17,18), así como el potencial impacto para el sistema sanitario y para la paciente que deriva de realizar la LA en una segunda intervención y la demora en el inicio del tratamiento adyuvante (19).

A nivel de coste-efectividad, se considera que el empleo de OSNA como técnica intraoperatoria mejora los resultados a corto plazo en cuanto a la pérdida de calidad de vida en las pacientes en relación con la ansiedad del retraso diagnóstico y una segunda operación consecuencia del estudio diferido del ganglio centinela (14).

Aunque el coste directo de la técnica OSNA es mayor, ahorra tiempo de recursos humanos frente al análisis histológico convencional, especialmente cuando se analizan más de dos ganglios (2), y, según diferentes análisis económicos, supone también un ahorro para el sistema sanitario, asociado fundamentalmente a la reducción de los gastos que comportan un segundo ingreso e intervención quirúrgica (20-22). Otros autores ponen en duda el ahorro de costes para el sistema sanitario y para las pacientes a largo plazo y asumen que el aumento de sensibilidad de la técnica OSNA implicaría un coste adicional por cada caso detectado y la morbilidad asociada al aumento en el número de linfadenectomías (14), aunque este aspecto es cuestionable, como se verá más adelante.

CARGA TUMORAL TOTAL

Con la técnica OSNA no solo es posible detectar la presencia de metástasis en el ganglio centinela, también permite cuantificar y sumar la carga de ARNm de CK19 de todos los ganglios centinelas extraídos, lo que se conoce como “carga tumoral total” (CTT), valor que se relaciona con la afectación de más ganglios linfáticos axilares (23,24), incluso con una mejor capacidad predictiva de presencia de metástasis en el ganglio no centinela que el número de ganglios centinelas afectados (25). Se han desarrollado nomogramas para predecir la afectación de ganglio no centinela mediante la CTT (26). Además, la CTT es un factor pronóstico independiente, de manera que una carga elevada (con un punto de corte de 25 000 copias de ARNm de CK19 por mL) se correlaciona de forma significativa con una menor supervivencia libre de enfermedad a distancia, supervivencia libre de recidiva locoregional y supervivencia global a 5 años (27). En el último consenso de la SESPM se considera la CTT, antes que el número de ganglios afectados, como el criterio a aplicar para decidir la indicación de LA en casos de axila clínicamente negativa con cirugía primaria si se ha utilizado OSNA (2).

OTRAS SITUACIONES: ANÁLISIS EN DIFERIDO DE LA BSGC. TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO

En el consenso de 2022, la SESPM también considera que OSNA es el método de elección cuando se haya optado por el examen del ganglio centinela en diferido, pues, entre otras ventajas, permite analizar el ganglio completo, a diferencia de la tinción de HE (no es posible estudiar la totalidad del ganglio por limitaciones de la propia técnica), y reserva esta alternativa para casos de CK19 negativa por inmunohistoquímica en el tumor primario (2). Establece como criterios para realizar el estudio en diferido aquellos casos en los que se considere que el riesgo de infiltración ganglionar es bajo y, por tanto, con pocas probabilidades de que se acabe realizando una LA.

Por otro lado, OSNA es un método válido tanto en pacientes con cirugía primaria como en aquellas que han recibido un tratamiento sistémico primario (TSP), en el que se considera que, a pesar de los cambios histológicos que pueda haber inducido la quimioterapia, puede detectarse la presencia de metástasis ganglionares con la misma precisión que con los métodos histopatológicos convencionales, y que al igual que en la cirugía primaria, reduce la necesidad de una segunda intervención (28,29).

Se ha publicado que la CTT posneoadyuvancia también tiene valor pronóstico, de forma que una carga elevada se asocia con una peor supervivencia libre de enfermedad y que un nomograma que incluye la CTT y variables clínico-patológicas predice la afectación de los ganglios no centinelas (30), aunque se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

OSNA Y RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA

Sobre si el empleo de OSNA puede afectar a la supervivencia global y a otras variables clínicas en comparación con otros métodos de estadificación ganglionar, hay pocos estudios en la bibliografía que tengan este tipo de objetivos. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo que compara OSNA como análisis intraoperatorio frente al examen de corte por congelación y el estudio histológico diferido sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o riesgo de recaída local entre los tres grupos (16). En otro trabajo encuentran que las pacientes con cáncer de mama RE+ Her2- que recibieron tratamiento endocrino adyuvante exclusivo, estadificadas como pN0 con el método molecular, tienen una supervivencia libre de recaída a distancia superior a las que resultaron pN0 por histología, lo que sugiere que la explicación sea una posible infraestadificación en los ganglios analizados por el método convencional (31).

CONTROVERSIAS Y LIMITACIONES

Probablemente el aspecto más controvertido de la incorporación de OSNA a la práctica clínica sea la preocupación por un aumento en la detección de metástasis que histológicamente no se hubieran observado y que esto conllevara un aumento de linfadenectomías no indicadas por el método considerado de referencia. Sin embargo, el aumento de sensibilidad se produce fundamentalmente a costa de una mayor prevalencia de micrometástasis en el estudio por OSNA frente al corte por congelación y al estudio histológico definitivo (11,16,18,31), y en estos casos habitualmente (salvo en el contexto neoadyuvante) la linfadenectomía no se considera indicada (32).

En su metaanálisis, Tiernan y cols. postulan que, aunque la sensibilidad y la especificidad de OSNA son adecuadas, su valor predictivo positivo para la detección de macrometástasis es del 79 %, lo que supondría que un 21 % de pacientes con macrometástasis por OSNA serían sometidas a una LA cuando por histología se hubiese considerado como ganglios sin macrometástasis (11). Pero en la práctica, con la adopción cada vez más extendida del protocolo de manejo de la axila basado en los resultados de los ensayos clínicos ACOSOG Z0011 y AMAROS (33,34), el empleo de OSNA no tendría como consecuencia un aumento de linfadenectomías axilares, radioterapia axilar o tratamiento sistémico adyuvante (35).

Entre las limitaciones para la aplicación de OSNA, en primer lugar, se recomienda que para evitar falsos negativos se lleve a cabo únicamente en aquellas pacientes cuyo tumor primario expresa CK19 al menos en el 30 % de las células. Los casos negativos en las diferentes series son de hasta un 4-7 % y puede ser más frecuente la ausencia de expresión en tumores de fenotipo triple negativo o *basal-like* (7,36).

En segundo lugar, OSNA, en pacientes con TSP, tiene la desventaja de que, a diferencia del examen histológico convencional, no permite comprobar los posibles signos de regresión del tumor en relación con el tratamiento. Podemos saber, por ejemplo, si un ganglio que era positivo en la biopsia inicial tras TSP no lo es, pero no si ha habido algún grado de respuesta a este, lo que en algunos casos impide realizar adecuadamente el *residual cancer burden* (RCB), con la consiguiente pérdida de información pronóstica (37). Por este motivo, en el supuesto de TSP, el último consenso de la SESPMP recomienda considerar caso a caso en los comités de mama las ventajas de OSNA frente a la imposibilidad de calcular el RCB de forma exacta cuando se considere un dato relevante, habitualmente tumores cN0 o cN1 negativizados (2).

CONCLUSIONES

La técnica OSNA se ha convertido en el método de elección del estudio del ganglio centinela. Entre las principales ventajas que se han atribuido a este método frente al estudio histológico convencional del ganglio podemos destacar la automatización y la estandarización del proceso, su elevada sensibilidad, la posibilidad de análisis completo del ganglio intraoperatorio y, con ello, un menor número de segundas intervenciones, el ahorro asociado de recursos humanos y económicos y la posibilidad de determinar la CTT.

Se considera indicada tanto para el análisis intraoperatorio como en diferido, así como en casos de cirugía primaria o tras tratamiento neoadyuvante, con la excepción de aquellos casos en los que sea importante conocer con precisión el RCB o los tumores que no expresen CK19.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Helena de la Cueva Sapiña
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: delacueva_hel@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007;245(3):452-61.
- Bernet L, Piñero A, Martínez M et al. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2022;35(4):243-59.
- Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2007;13 (16):4807-16.
- Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 2000;28(12):E63.
- Nagamine K, Hase T, Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Mol Cell Probes* 2002;16(3):223-9.
- Mori Y, Nagamine K, Tomita N, et al. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289(1):150-4.
- Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002;40(5):403-39.
- Pegolo E, Puppini C, Gerometta A, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative evaluation of sentinel lymph node status in breast cancer: a comparative study between CK19 protein expression and CK19 mRNA level in primary tumors and lymph node metastasis. *Virchows Arch* 2013;463(1):7-15.
- Sysmex. Gene Amplification Detector RD-210 Instrucciones de uso [Internet]. Japón: Sysmex Corporation; 2021 May [consultado: 2022 Oct]. Disponible en: <https://www.mysysmex.com/es/documentacion>
- Tew K, Irwig L, Matthews A, et al. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:1068-80.
- Liu L.C, Lang J.E, Lu Y, et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer* 2011;117:250-8.
- Layfield DM, Agrawal A, Riche H, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2011;98:4-17.
- van der Noordaa MEM, Vrancken MTFD, Rutgers EJT, et al. The intraoperative assessment of sentinel nodes-Standards and controversies. *The Breast* 2017;34:64-9.
- Huxley N, Jones-Hughes T, Coelho H, et al. A systematic review and economic evaluation of intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Health Technol Assess* 2015;19(2):v-xxv.
- Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, et al. Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one step nucleic acid

- amplification versus histopathology for sentinel node assessment in breast cancer. *Br J Surg* 2014;101:298-306.
16. Bertozzi S, Londero AP, Bulfoni M, et al. One-step nucleic acid amplification system in comparison to the intraoperative frozen section and definitive histological examination among breast cancer patients: a retrospective survival study. *Front Oncol* 2022;12:847858.
 17. Cutress RI, McDowell A, Gabriel FG, et al. Observational and cost analysis of the implementation of breast cancer sentinel node intraoperative molecular diagnosis. *J Clin Pathol* 2010;65(6):522-9.
 18. Santaballa A, de la Cueva H, Salvador C, et al. Advantages of one step nucleic acid amplification (OSNA) whole node assay in sentinel lymph node (SLN) analysis in breast cancer. *SpringerPlus* 2013;2:542.
 19. Klingler S, Marchal F, Rauch P, et al. Intraoperative detection of lymph node metastasis using one-step nucleic acid amplification (OSNA) in breast cancer patients: effect on second surgery rate and delay for adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2012;30:(Suppl. 15):10517.
 20. Burke M, Patton T. NHS Technology Adoption Centre: The Cost Impact of Implementing Intraoperative Testing for the Diagnosis of Patients with Metastatic Breast Cancer in England; 2010. Available from: http://www.ntac.nhs.uk/web/FILES/Breast-LymphNode/nhs_1290615229_Economic_report.pdf
 21. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Chávez-Benito A, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional post-operative histology in breast cancer: a cost-benefit analysis. *Cir Española* 2011;89:456-52.
 22. Saruta Y, Puig-Juntoy J. Cost and Budget impact analysis of an accurate intraoperative sentinel lymph node diagnosis for breast cancer metastasis. *Appl Health Econ Policy* 2016;14:323-35.
 23. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(7):766-73.
 24. Fougo JL, Amendoeira I, Brito MJ, et al. Sentinel node total tumour load as a predictive factor for non-sentinel node status in early breast cancer patients - The portle study. *Surg Oncol* 2020;32:108-114.
 25. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:87-93.
 26. Rubio, IT, Espinosa-Bravo M, Rodrigo M, et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):371-80.
 27. Peg V, Sansano I, Vieites B, et al. Role of total tumor load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *The Breast* 2017;33:8-13.
 28. Osako T, Tsuda H, Horii R, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients treated with systemic chemotherapy: a prospective multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Br J Cancer* 2013;109(6):1693-8.
 29. Espinosa-Bravo M, Navarro-Cecilia J, Ramos M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection. *Breast* 2017;31:40-5.
 30. Vieites B, López-García MA, Martín-Salvago MD, et al. Predictive and prognostic value of total tumor load in sentinel lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant treatment using one-step nucleic acid amplification. *Clin Transl Oncol* 2021;23(7):1377-87.
 31. Shimazu K, Miyake T, Okuno J, et al. One-step acid amplification can identify sentinel node-negative breast cancer patients with excellent prognosis. *Anticancer Res* 2019;39(3):1447-54.
 32. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
 33. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(27):3056-82.
 34. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
 35. Hintzen KFH, Rooij L, Schouten N, et al. Molecular analysis of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using one-step nucleic acid amplification (OSNA): Does not lead to overtreatment in the current era of de-escalating axillary management. *Surg Oncol* 2020;35:224-8.
 36. Vilardell F, Novell A, Martin J, et al. Importance of assessing CK19 immunostaining in core biopsies in patients subjected to sentinel node study by OSNA. *Virchows Arch* 2012;460(8):569-75.
 37. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414-22.

Cirugía de la axila en cáncer infiltrante de mama en estadio inicial

IRENE OSORIO SILLA

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

RESUMEN

El manejo del cáncer de mama en estadios iniciales ha evolucionado de forma considerable en las últimas décadas. Respecto al tratamiento quirúrgico de la axila, se ha pasado de la linfadenectomía axilar a la biopsia selectiva del ganglio centinela. Posteriormente, se ha planteado evitar la realización de la linfadenectomía axilar o sustituirla por radioterapia en determinados pacientes. Esta progresiva desescalada en la cirugía probablemente ha incrementado la complejidad del manejo axilar.

Este artículo presenta una revisión de la historia, de la evolución y de la cirugía actual de la axila en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas.

PALABRAS CLAVE: Manejo de la axila. Cáncer de mama estadio inicial. Biopsia del ganglio centinela. Neoadyuvancia.

ABSTRACT

The management of early-stage breast cancer has evolved considerably in recent decades. Regarding surgical treatment of the axilla, axillary lymphadenectomy has been replaced by sentinel node biopsy. Subsequently, it has been proposed to omit performing axillary lymphadenectomy, or to indicate axillary radiotherapy in selected patients. Probably, this progressive de-escalation in surgery has increased the complexity of axillary management.

This article presents a review of the history, evolution and current surgery of the axilla in patients with early stage breast cancer, taking into account the recommendations of the clinical guidelines.

KEYWORDS: Axillary management. Early breast cancer. Sentinel node biopsy. Neo-adjuvant chemotherapy.

EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA DE LA AXILA EN EL CÁNCER DE MAMA

REPASO HISTÓRICO (1)

Desde Galeno (129-201 d. C.) hasta finales del siglo XIX el tratamiento del cáncer de mama se basaba en la “teoría humoral”. Galeno sugiere que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica y divulga el papel fundamental de la cirugía en su tratamiento.

En 1757, Le Dran (1685-1770) cuestionó la teoría de Galeno y describió el cáncer de mama como una enfermedad localizada que se disemina por vía linfática

a diferentes sitios a distancia. Este cirujano francés fue el primero en sugerir que la disección de los ganglios linfáticos debería formar parte del tratamiento del cáncer de mama.

Rudolph Virchow (1821-1902), en 1866, se basó en los resultados de sus estudios de autopsias para defender que el cáncer de mama se disemina de forma ordenada desde la glándula mamaria hasta los ganglios linfáticos axilares y posteriormente a distancia.

Basándose en la hipótesis de Virchow, Halsted (1852-1922) consideró que debía de incluirse tanto la extirpación de la mama como la de los ganglios linfáticos axilares, por lo que propuso la mastectomía radical,

en la que se reseca en bloque la glándula mamaria, los músculos pectorales y los ganglios axilares ipsolaterales como tratamiento del cáncer de mama. A principios del siglo xx, Patey (1899-1977) propuso la mastectomía radical modificada, en la que se evitaba la extirpación de la musculatura pectoral. Esta técnica se convirtió en el tratamiento estándar del cáncer de mama hasta la mitad de la década de los ochenta del siglo pasado (2).

En 1970 y 1971 se llevaron a cabo dos estudios que cuestionaron el paradigma *halsteniano*. Las pacientes con cáncer de mama y de axila clínicamente negativos fueron aleatorizadas en dos grupos: mastectomía y radioterapia axilar frente a mastectomía y observación axilar, en el estudio Kings/Cambridge (3), y en tres grupos: mastectomía y linfadenectomía axilar, mastectomía y radioterapia axilar y mastectomía y observación de la axila en el estudio NSABP-04 (4). Tras años de seguimiento no se observaron diferencias en la supervivencia global, aunque la tasa de recurrencia axilar fue significativamente mayor en el grupo de observación de la axila respecto al de radioterapia y linfadenectomía axilar. Empezó a pensarse, por tanto, que la afectación axilar no era la fuente principal de la diseminación a distancia en el cáncer de mama.

A pesar de los resultados de ambos estudios, la realización de linfadenectomía axilar continuó siendo una parte fundamental en el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial hasta finales del siglo xx (5).

DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR A LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

En general, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha ido evolucionando progresivamente hacia un tratamiento menos agresivo. En el tratamiento de la mama, se pasó de la mastectomía de Halsted al tratamiento conservador propuesto por Fisher y Veronesi (6). Respecto a la axila, en la década de los noventa del siglo pasado se logró un cambio importante: se pasó de la linfadenectomía axilar reglada (LAR) en todos los casos a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

Para entender la progresiva desescalada de la cirugía de la axila, hay que tener en cuenta una serie de factores que han influido (5,7).

Por un lado, con la implantación de los programas de cribado poblacional, el porcentaje de pacientes con cáncer de mama y afectación metastásica axilar al diagnóstico se vio reducido. Esto, junto con los resultados de los estudios NSABP-04(4), hizo evidente que a muchas pacientes a las que se les realizaba la LAR sin afectación axilar no se les aportaba ningún beneficio terapéutico y sí un riesgo innecesario de comorbilidad con el desarrollo de linfedema, dolor, parestesias, limitación de movilidad del hombro, etc. (8).

Por otro lado, el desarrollo y la mejora de los tratamientos adyuvantes tanto sistémicos como de radioterapia hicieron que la cirugía de la axila adquiriera un papel pronóstico o predictivo más que terapéutico. También hay que tener en cuenta el mayor conocimiento de la biología molecular del tumor primario y su relevancia a la hora de seleccionar a las pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento adyuvante.

Todo ello llevó al desarrollo de una técnica menos agresiva para conocer el estado de la axila: la BSGC, cuyo objetivo era reducir la morbilidad que conlleva la LAR, manteniendo la precisión en la estadificación de la axila y sin comprometer la seguridad oncológica (1).

En 1994, Giuliano y cols. hicieron uso de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama (con colorante azul de isosulfán) y lo describieron como un método preciso para obtener información sobre la axila en pacientes con ganglios clínicamente negativos. Posteriormente, se publicaron estudios que combinaban el uso de radiotrazador y colorante en los que se observó una mayor tasa de identificación (9,10).

El estudio del Instituto Oncológico Europeo, dirigido por Veronesi y cols. (11), y el estudio NSABP-32 (12) permitieron validar la técnica.

La BSGC es un procedimiento universalmente aceptado en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y axila clínicamente negativa. Esta técnica permite conocer el estado preciso de la axila mediante un abordaje mínimamente invasivo, con menores tasas de linfedema y morbilidad, por lo que mejora la calidad de vida de las pacientes en comparación con la linfadenectomía axilar.

CIRUGÍA DE LA AXILA SI LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA ES NEGATIVA

Se han realizado varios estudios aleatorizados que comparan la realización de BSGC frente a LAR. De todos ellos, destacamos el dirigido por el Instituto Oncológico Europeo y el estudio NSABP-32 (11,12).

El estudio dirigido por el Instituto Oncológico Europeo fue el primero para validar la técnica de BSGC como predictor del estado axilar. Veronesi y cols. aleatorizaron 516 pacientes con cáncer de mama de ≤ 2 cm entre los años 1998 y 1999 en dos grupos: BSGC + linfadenectomía axilar frente a BSGC, completando la linfadenectomía axilar si el ganglio centinela (GC) resultaba positivo.

El estudio NSABP-B32 fue el de mayor número de pacientes: aleatorizó 5611 mujeres entre los años 1999 y 2004. Al igual que en el estudio mencionado previamente se establecieron dos grupos en función de si se realizaba linfadenectomía axilar de inicio o solo si el GC era positivo.

Ambos estudios, con un seguimiento a largo plazo, mostraron que no existían diferencias en la tasa de recurrencia axilar, en la metástasis a distancia ni en la supervivencia, por lo que concluyeron que, en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, si el GC es negativo, la BSGC sin linfadenectomía axilar era una técnica adecuada, segura y efectiva para el manejo de la axila en el cáncer de mama.

Con base en dichos estudios no se recomienda realizar tratamiento adicional en la axila en aquellas pacientes con cáncer de mama en estadio inicial sin afectación metastásica del GC (13).

CIRUGÍA DE LA AXILA SI LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA ES POSITIVA

¿ESTÁ JUSTIFICADA LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA CON MICROMETÁSTASIS O CÉLULAS AISLADAS?

Diversos estudios han analizado la importancia clínica de la afectación del GC con micrometástasis y la necesidad o no de realizar LAR. Dentro de ellos, destacamos dos:

El IBCSG 23-01 (2001-2010) es un estudio de no inferioridad, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyeron 934 pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales con al menos un GC con micrometástasis y se aleatorizaron en dos grupos según se realizara o no LAR. El seguimiento de las pacientes fue de 10 años aproximadamente y no se observaron diferencias entre ambos grupos en la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global ni en la tasa de recurrencia (14).

El estudio español AATRM 048 aleatorizó a 233 pacientes con cáncer de mama de hasta 3,5 cm y GC con micrometástasis en la realización de LAR frente a observación. Tras un seguimiento de 5 años, los autores llegaron a la misma conclusión que en el estudio IBCSG 23-01, sin encontrar diferencias entre ambos grupos en relación a la tasa de supervivencia (15).

El estudio SENOMIC publicó en 2021 sus primeros resultados con un seguimiento de tres años. La supervivencia libre de enfermedad fue del 96,2 %, aunque se observaron diferencias entre las pacientes que se sometieron a mastectomía respecto a tratamiento conservador (93,8 % frente a 97,8 %, $p = 0,011$). Los autores concluyen que, aunque los resultados preliminares son prometedores, es de especial importancia mantener un seguimiento más prolongado, especialmente en las pacientes que se someten a mastectomía (16).

En la actualidad, las guías clínicas tanto americanas como europeas no recomiendan realizar LAR en pacientes con micrometástasis o células aisladas en el GC, puesto que no tiene impacto en su supervivencia (17).

¿ES NECESARIO REALIZAR LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN TODAS LAS PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA CON MACROMETÁSTASIS?

La LAR es el tratamiento estándar en pacientes con afectación metastásica que no son candidatas a tratamiento sistémico primario. Sin embargo, los resultados de varios estudios que evalúan las diferentes opciones de manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial cuestionaron la necesidad de realizar LAR en todas las pacientes con CG positivo (18).

El estudio ACOSOG Z0011 es uno de los estudios más discutidos sobre este tema. En el estudio se incluyeron pacientes con lesiones T1-2 candidatas a tratamiento conservador de la mama y a radioterapia con uno o dos GC positivos, tanto con micrometástasis como macrometástasis. Se aleatorizaron a realizar LAR o a no recibir ningún tratamiento axilar adicional. Tanto en los resultados iniciales como a los 10 años de seguimiento no se encontraron diferencias en la recurrencia ni en la supervivencia entre ambos grupos. La tasa de recurrencia axilar entre el grupo de observación fue del 1,5 % y en el grupo de LAR, del 0,5 % ($p = 0,28$), y la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 80,2 % y del 78,2 %, respectivamente ($p = 0,32$) (19,20).

El estudio AMAROS seleccionó pacientes con criterios similares al Z0011, pero también incluyó a pacientes sometidas a mastectomía. Las pacientes fueron aleatorizadas para completar LAR o radioterapia axilar. Aproximadamente el 80 % de las lesiones eran de 2 cm, por lo que en el 82 % de los casos se realizó tratamiento conservador y en el 18 % aproximadamente, mastectomía en ambos brazos. Después de una mediana de seguimiento de 6 años, tanto la LAR como la radioterapia axilar proporcionaron un control axilar similar (21).

El estudio OTOSAR confirmó los resultados del estudio AMAROS. Se incluyeron 2073 pacientes con cáncer de mama en estadio inicial y afectación de menos de dos GC. Los resultados mostraron que la radioterapia axilar no era inferior a la LAR en términos de supervivencia y de recurrencia regional (22).

Los resultados de estos estudios, en especial el del estudio ACOSOG Z0011, han tenido un impacto importante en la práctica clínica. Desde su primera publicación, las guías NCCN y ASCO se modificaron y recomiendan no realizar LAR en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial, con afectación metastásica en 1 o 2 GC, que van a recibir tratamiento conservador con radioterapia adyuvante de toda la mama y terapia sistémica adyuvante.

Hay que tener en cuenta que la heterogeneidad del cáncer de mama no está representada en estos estudios (13). En el estudio ACOSOG Z0011 existe un predominio de pacientes mayores de 50 años con tumores luminales y un gran porcentaje presentaba micrometástasis. Debido a ello, surgen estudios que plantean la aplicabilidad de los criterios Z0011 en pacientes con

mayor riesgo de recurrencia locorregional o metástasis a distancia, como mujeres más jóvenes o aquellas con tumores HER2 o triple negativo (23,24).

Por ello, las recomendaciones de las guías clínicas han generado controversia en algunos grupos y, de hecho, existe una variación considerable en los protocolos de tratamiento. Muchos centros adoptan un algoritmo de tratamiento individualizado basado en las características específicas de los pacientes y en la evaluación del equipo multidisciplinario (18).

En los centros en los que se utilice la técnica OSNA, la carga tumoral total será el criterio para decidir la indicación o no de LAR, independientemente del número de ganglios metastásicos (25).

En la actualidad, están en marcha varios ensayos clínicos con el objetivo de dar respuesta a preguntas que quedan por resolver. Los ensayos POSNOC y SENOMAC incluyen pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa que presentan macrometástasis en 1 o 2 GC y que se someten a cirugía conservadora o mastectomía. Se aleatorizan para recibir tratamiento sistémico adyuvante frente a tratamiento sistémico adyuvante y LAR o radioterapia axilar. Los estudios SOUND, ISEMA y BOOG 2013-08 tienen como objetivo evaluar si la falta de información sobre el estado patológico de los ganglios linfáticos axilares sería adecuada para la toma de decisión sobre el tratamiento adyuvante (5,7,18) (Fig. 1).

CIRUGÍA DE LA AXILA EN TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La terapia sistémica primaria o neoadyuvancia (NAC) en el cáncer de mama operable ha cambiado la perspec-

tiva en la toma de decisiones del tratamiento quirúrgico. El manejo de la axila en estos pacientes sigue sin estar claramente establecido, en especial en los casos en los que el estado axilar es inicialmente positivo.

¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA REALIZAR LA BSGC EN PACIENTES QUE VAN A RECIBIR NAC?

La realización de la BSGC tanto antes como después de la NAC tiene sus ventajas y sus inconvenientes. Cuando se realiza antes de la NAC, permite conocer el estado axilar inicial. Esto puede utilizarse para establecer el pronóstico y la decisión de tratamiento posterior. Sin embargo, si el resultado patológico del GC es positivo, implicaría la realización de LAR sin tener en cuenta la posibilidad de que algunos pacientes alcanzan una respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante que, según los estudios publicados, se estima que es del 40-70 % según el subtipo tumoral (26).

Cuando la BSGC se realiza después de la NAC y el resultado es negativo, puede evitarse la realización de LAR. Sin embargo, la realización de BSGC después del tratamiento sistémico primario en pacientes que presentan axila positiva inicialmente es controvertida.

Una preocupación respecto a la BSGC después de la NAC es si el tratamiento sistémico podría afectar al drenaje linfático debido a la fibrosis o al bloqueo con células tumorales residuales, lo que da lugar a una menor tasa de identificación y a una mayor tasa de falsos negativos. Por otro lado, el tratamiento NAC podría no afectar de igual manera a todos los ganglios axilares, lo que supondría una menor precisión de la BSGC (8,26).

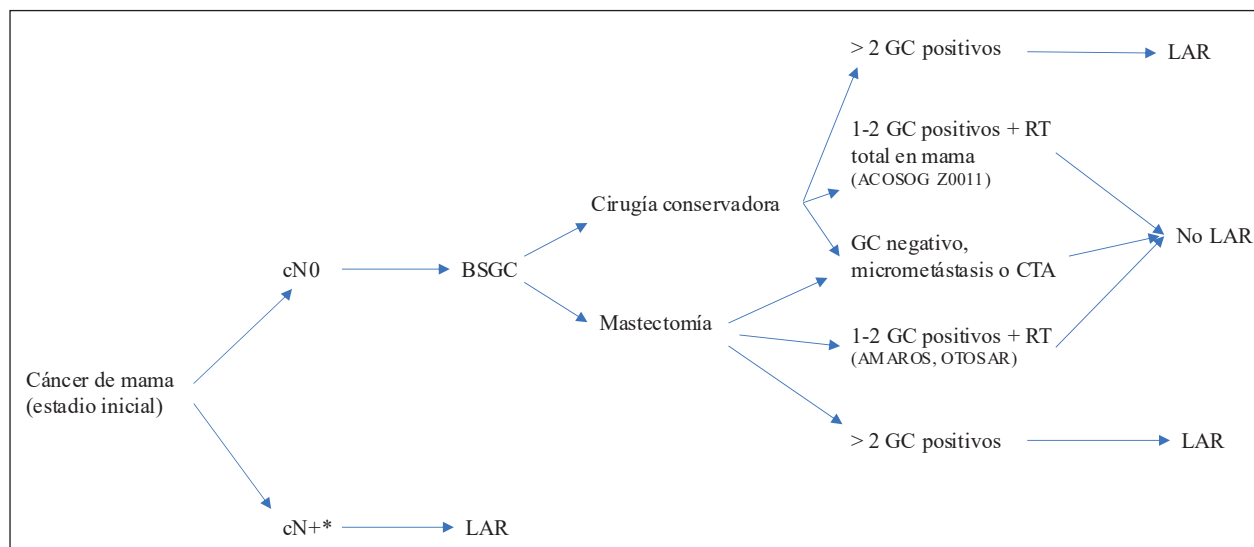


Fig. 1. Propuesta de manejo axilar en paciente con cáncer de mama en estadio inicial. *Valorar en un comité multidisciplinar el beneficio de la neoadyuvancia (modificado de cita 25).

¿ES SEGURO REALIZAR LA BSGC DESPUÉS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA?

Dentro de la realización de la BSGC pos-NAC es importante diferenciar entre dos escenarios:

Por un lado, las pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. En esta situación, la realización de la BSGC después del tratamiento NAC se ha demostrado equivalente a lo observado en pacientes sometidas a cirugía inicial.

El estudio NSABP-27 analiza los resultados de 428 pacientes a las que se les realizó BSGC seguido de LAR tras finalizar tratamiento neoadyuvante. La tasa de detección del GC fue del 84,8 % y la tasa de falsos negativos, del 10,7 % (5,8,27). El estudio GANEA es un estudio prospectivo y multicéntrico en el que se analizaron 195 pacientes. La tasa de detección fue del 90 % y la tasa de falsos negativos, del 11,5 % (28).

La tasa de detección parece ser menor cuando se realiza antes y después del tratamiento sistémico primario según los resultados del estudio SENTINA (29).

De acuerdo con lo expuesto previamente, la realización de la BSGC en pacientes que presentan axila clínicamente negativa es segura después del tratamiento NAC (30).

Por otro lado, las pacientes con cáncer de mama y afectación axilar inicial. El manejo estándar en estos pacientes ha sido la LAR. Sin embargo, al observar que en un porcentaje de pacientes con tratamiento NAC se alcanzaba una respuesta patológica completa de la axila surge el interés por realizar la BSGC después del tratamiento neoadyuvante en este contexto (26).

Destacan cuatro estudios prospectivos que analizan el valor del GC como predictor del estado axilar en pacientes con afectación axilar en el momento del diagnóstico y del tratamiento neoadyuvante.

El estudio ACOSOG Z1071 se diseñó para investigar la tasa de falsos negativos después de la NAC en pacientes con axila positiva al diagnóstico. Se incluyeron 756 pacientes con enfermedad T0-T4 y N1-2. En todas las pacientes se realizó BSGC seguido de LAR (31).

El ensayo SENTINA es un estudio multicéntrico, prospectivo y de cuatro brazos diseñado para determinar el mejor momento para la realización de la BSGC en relación con el tratamiento neoadyuvante. En el brazo A, las pacientes con axila negativa se sometieron a BSGC previo a la NAC. En el brazo B, si el ganglio centinela era positivo, se realizaba una segunda BSGC después de la NAC. En el brazo C, a las pacientes con axila positiva al inicio que se convertía a clínicamente negativa se les realizaba BSGC y LAR y en el brazo D, las pacientes con axila positiva al inicio, y que se mantenía después de la NAC, se sometieron directamente a LAR (29).

El estudio SN FNAC incluyó 153 pacientes con axila positiva inicialmente. Se excluyen cáncer de mama T4 y afectación axilar N3. Después del tratamiento NAC,

todas las pacientes se sometieron a BSGC y posterior LAR. La diferencia respecto a los estudios previos es que cualquier afectación patológica del GC, incluyendo micrometástasis, se consideró positiva y todas las biopsias se analizaron mediante inmunohistoquímica (32).

El estudio GANEA 2 se diseñó para evaluar la precisión y la seguridad del GC después de la NAC en pacientes de cáncer de mama. Las pacientes se dividieron en dos grupos en función de la afectación axilar inicial. Las pacientes con axila negativa se sometieron a BSGC pos-NAC y LAR solo si este resultaba positivo. Las pacientes con axila positiva inicialmente se sometieron a BSGC y LAR. El objetivo principal era determinar la tasa de falsos negativos y el objetivo secundario, determinar factores predictivos de una LAR positiva (33).

Todos estos estudios coinciden en que, en estos casos, hay que tener en cuenta que la realización de la BSGC pos-NAC presenta una tasa de detección menor respecto a la observada en pacientes cN0 iniciales, con un rango de 79-93 %, y una tasa de falsos negativos mayor (del 9,6-14 %), que se reduce si se obtienen más de tres ganglios centinela y si se usa doble trazador para su localización.

En el 2018, se publicó un metaanálisis en el que se observó que la tasa de falsos negativos disminuyó del 19 al 11 % al utilizar doble trazador y destaca la importancia de la cantidad de GC identificados, con una reducción de falsos negativos del 20 %, con la identificación de un solo GC al 12 % con dos GC y hasta el 4 % con la identificación de tres o más GC (5).

Con la intención de reducir la tasa de falsos negativos se han propuesto diferentes técnicas para identificar el verdadero GC. Parece lógico extirpar el ganglio que fue biopsiado inicialmente para comprobar si persiste o no enfermedad residual tras la NAC. Con ese objetivo se propuso la colocación de un clip en el momento de la biopsia ganglionar inicial y extirpar dicho ganglio después del tratamiento NAC (1,5,8).

En el estudio ACOSOG Z1071, a 203 pacientes se les colocó un clip en el ganglio positivo en el momento del diagnóstico. A 141 pacientes se les realizó un control radiológico de los ganglios para comprobar la extirpación del ganglio marcado, así como su coincidencia o no con el GC. En el 24 % de los casos el ganglio marcado con un clip no coincidió con el GC. En las pacientes en las que el ganglio marcado coincidía con el GC, la tasa de falsos negativos fue del 6,8 % (34).

Otros trabajos, como el dirigido por Claudle y cols., de la MD Anderson (35), y el publicado por Donker y cols. (36), también mostraron que la extracción del ganglio marcado mejoraba significativamente la tasa de falsos negativos de la BSGC después de la neoadyuvancia en pacientes con afectación axilar al diagnóstico.

Tras estos resultados se propuso la disección axilar dirigida (TAD), que consiste en extirpar el ganglio o los ganglios marcados cuando estos no coinciden con el GC. Los estudios publicados respecto a este procedimiento

concluyen que la TAD es una opción segura para evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con enfermedad axilar al diagnóstico y respuesta patológica completa axilar (26). Sin embargo, queda por definir cuál es el mejor método para la localización de los ganglios marcados, así como la técnica que debería emplearse en los pacientes con múltiples ganglios positivos en las pruebas de imagen.

En resumen, en la actualidad, en pacientes con cáncer de mama y afectación axilar inicial que muestran respuesta clínica y radiológica, la identificación y la extirpación de 3 o más GC negativos con el uso de doble radiotrazador, junto con la extirpación del ganglio o de los ganglios marcados, puede omitir la necesidad de LAR.

Es importante destacar que son varios los estudios que plantean la necesidad de realizar una selección de pacientes o subgrupos de pacientes que por sus características puedan ser más apropiados para evitar la realización de LAR (33,37-39).

¿CUÁL ES EL MANEJO AXILAR MÁS ADECUADO PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y BSGC POSNEOADYUVANCIA POSITIVO?

Para las pacientes con ganglios patológicamente positivos después de la NAC, el tratamiento estándar es la LAR. La importancia de las micrometástasis o de las células tumorales aisladas posquimioterapia sigue sin estar clara, ya que pueden tener una importancia biológica diferente si representan el depósito residual de una macrometástasis inicial o si inicialmente se trataba de una micrometástasis (1,26).

Sin embargo, existe evidencias (nivel I y III) para evitar la LAR en casos seleccionados con características

favorables, como presencia de células tumorales aisladas, micrometástasis, respuesta patológica completa en la mama e inmunofenotipo luminal A. Esta decisión debe discutirse por un equipo multidisciplinario (25).

¿ES SEGURO EVITAR LA REALIZACIÓN DE LAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y AXILA POSITIVA INICIALMENTE Y BSGC POS-NAC NEGATIVO?

En la actualidad, los datos sobre la recaída ganglionar después de NAC son escasos. En el estudio publicado por Galimberti y cols., en el que se incluyó a 70 pacientes a las que se les diagnosticó enfermedad ganglionar positiva antes de NAC y se les realizó BSGC con resultado negativo sin LAR después del tratamiento, no hubo recaídas ganglionares en una mediana de 5 años de seguimiento (40). En otro estudio actual, en el que se incluyen 58 pacientes con afectación axilar que se convierte en negativa tras la neoadyuvancia, tampoco muestran recurrencias axilares con un seguimiento de cinco años (41).

Ambos estudios respaldan la omisión de la LAR a favor de la BSGC en las pacientes con axila positiva inicial que se convierte en negativa después de la NAC. Sin embargo, es necesario obtener más información sobre la recaída ganglionar tras NAC, ya que es posible que sea más alta en los casos en los que haya enfermedad residual en los ganglios axilares no centinelas (1).

Los resultados de los estudios prospectivos que están en marcha (NSABP B-51/RTOG 1304, Alliance AO11202 y OPTIMAL II) permitirán definir aún mejor el manejo axilar después de la NAC en aquellas pacientes con afectación axilar inicial con una respuesta completa al tratamiento (26) (Fig. 2).

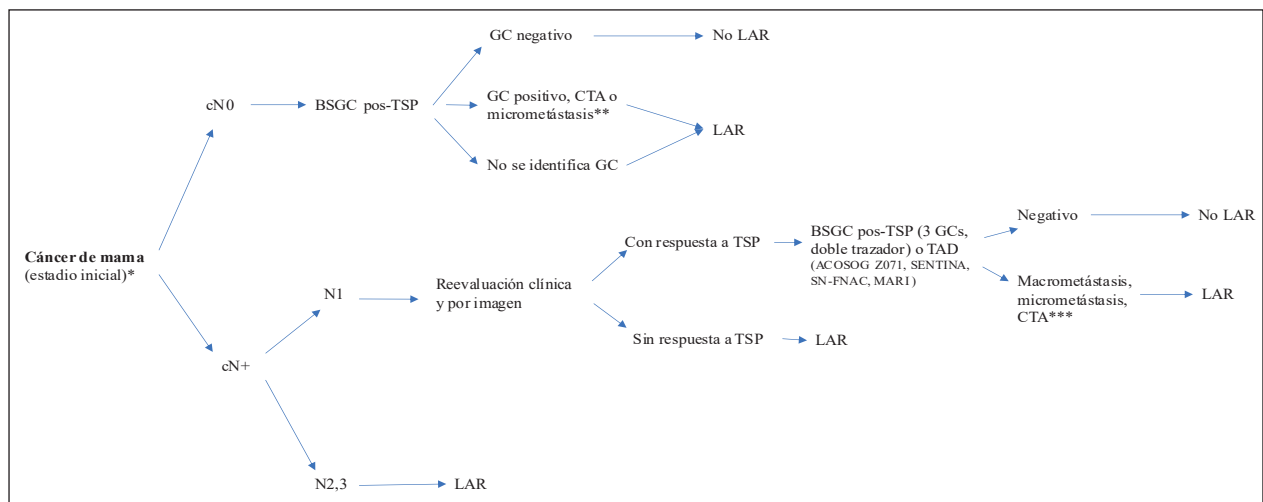


Fig. 2. Propuesta de manejo axilar en paciente con cáncer de mama en estadio inicial *con indicación de tratamiento neoadyuvante. **Si CTA o micrometástasis y factores asociados favorables, un comité multidisciplinario debe valorar el beneficio de LAR frente a RT. ***Si CTA o micrometástasis, CTT < 15000 por OSNA, factores favorables y respuesta patológica completa, hay que valorar en un comité multidisciplinario el beneficio de LAR (modificado de cita 25).

CONCLUSIONES

La LAR ha sido reemplazada por la BSGC en aquellas pacientes con cáncer de mama en estadio inicial y axila clínicamente negativa. Los resultados de diferentes estudios, la optimización de los tratamientos de quimioterapia y de radioterapia y la importancia de la biología tumoral cuestionan la necesidad de realizar linfadenectomía axilar en determinadas situaciones. Varios ensayos clínicos han dado respuesta y han tenido un impacto importante en la práctica clínica. Sin embargo, todavía existen dudas sobre el manejo más adecuado de la axila, especialmente en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial y macrometástasis en menos de tres ganglios o en pacientes con cáncer de mama y de axila positiva inicialmente que se convierte en negativa tras finalizar el tratamiento neoadyuvante. Quizá los estudios que están en marcha puedan resolver las controversias generadas sobre la desescalada en la cirugía de la axila. Mientras tanto, debe individualizarse cada caso en un comité multidisciplinario y deben tomarse decisiones según el beneficio que pueda aportársele a la paciente, los efectos secundarios y el impacto en su calidad de vida.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Irene Osorio Silla
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Avda. de los Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
e-mail: i.osoriosilla@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Jatoi I, Benson JR. Surgical management of the axilla in early breast cancer. *Curr Probl Surg* 2018;55(2):47-65.
- San Román Terán JM, Díaz Faes J, Rubial Morell A, Sánchez del Río M, Sogo Manzano C, Suarez Cueva JM, et al. Tratamiento radical del cáncer de mama. En: Hernández Muñoz G, Bernardello E, Aristodemo Pinotti J. *Cáncer de mama*. 1.ª ed. Mc Graw-Hill internamericana; 1998. p. 292-308.
- Cancer research campaign (King's/Cambridge) trial for early breast cancer. A detailed update at the tenth year. *Cancer Research Campaign Working Party. Lancet* 1980;2(8185):55-60.
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567-75.
- Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol* 2020;47(6):341-52.
- Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, et al. Breast cancer surgery: new issues. *Curr Oncol* 2021;28(5):4053-66.
- Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2016;17(10):e430-41.
- Ribeiro González M, Ferrer González A, Pulido Roa I, Santoyo Santoyo J. La axila en el cáncer de mama. Cómo evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con axila clínica positiva. *Cir Andal* 2021;32(2):195-203.
- Valero MG, Golshan M. Management of the Axilla in Early Breast Cancer. *Cancer Treat Res* 2018;173:39-52.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-8; discusión 398-401.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-8.
- García Novoa A, Acea Nebriil B. Treatment of the axilla in breast cancer surgery: systematic review of its impact on survival. *Cir Esp* 2017;95(9):503-12.
- Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1385-93.
- Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):120-7.
- Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, de Boniface J. Omitting completion axillary lymph node dissection after detection of sentinel node micrometastases in breast cancer: first results from the prospective SENOMIC trial. *Br J Surg* 2021;108(9):1105-11.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
- García-Etienne CA, Ferrari A, Della Valle A, Lucioni M, Ferraris E, Di Giulio G, et al. Management of the axilla in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy: An evidence-based update in a European breast center. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(1):15-23.
- Huang TW, Su CM, Tam KW. Axillary Management in Women with Early Breast Cancer and Limited Sentinel Node Metastasis: A Systematic Review and Metaanalysis of Real-World Evidence in the Post-ACOSOG Z0011 Era. *Ann Surg Oncol* 2021;28(2):920-9.
- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918-26.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-2023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.
- Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4):672-9.
- Ong CT, Thomas SM, Blitzblau RC, Fayanju OM, Park TS, Plichta JK, et al. Patient age and Tumor Subtype predict the extent of axillary surgery among breast cancer patients eligible for the

- American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *Ann Surg Oncol* 2017;24(12):3559-66.
24. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation can be avoided for most-positive Z0011 eligible breast cancers: A prospective validation study of 793 patients. *Ann Surg* 2017;266(3):457-62.
 25. Bernet L, Piñero A, Martínez M, et al. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *Revista de Senología y Patología Mamaria*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2022.07.002>
 26. Currey A, Patten CR, Bergom C, Wilson JF, Kong AL. Management of the axilla after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: sentinel node biopsy and radiotherapy considerations. *Breast J* 2018;24(6):902-10.
 27. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2694-702.
 28. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of ganglion sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27(5):726-32.
 29. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel- lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18.
 30. Pfob A, Heil J. Breast and axillary surgery after neoadjuvant systemic treatment- a review of clinical routine recommendations and the latest clinical research. *Breast* 2022;62(Suppl 1):S7-S11.
 31. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455-61.
 32. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64.
 33. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(2):343-52.
 34. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and resection of Clipped Node Decreases the False. Negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting with node-positive Breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive Neoadjuvant chemotherapy. Results from ACOSOG 1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263(4):802-6.
 35. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients with Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1072-8.
 36. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Druker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261(2):378-82.
 37. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology* 2020;295(3):500-15.
 38. Osorio-Silla I, Gómez Valdazo A, Sánchez Méndez JI, York E, Díaz-Almirón M, Gómez Ramírez J, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2019;101(3):186-92.
 39. Weiss A, Golshan M, Ollila DW. ASO Author Reflections: Accurately Predicting Nodal pCR Holds the Key to Axillary Surgery De-escalation Strategies. *Ann Surg Oncol* 2021;28(11):5972-3.
 40. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node negative or node positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:361-8.
 41. Wong SM, Basik M, Florianova L, Margolese R, Dumitra S, Muanza T, et al. Oncologic Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2621-9.

Cáncer de mama en el varón: una entidad huérfana

JESÚS CHAMORRO PÉREZ, JAIME MORENO DOVAL, CARLOS GONZÁLEZ MERINO,
NOELIA MARTÍNEZ JÁÑEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad rara, representando menos del 1 % de todos los casos de cáncer de mama. A pesar de las notables diferencias clinicopatológicas con respecto a las mujeres, no existe prácticamente evidencia específica sobre intervenciones terapéuticas para esta enfermedad, y los pacientes con cáncer de mama en el varón son tratados empíricamente extrapolando la evidencia clínica disponible en mujeres con cáncer de mama. La baja prevalencia de la enfermedad impide el desarrollo de ensayos clínicos específicos para cáncer de mama en el varón, a lo que se suma el hecho de que algunos ensayos clínicos excluyen activamente a los pacientes varones para limitar posibles factores de confusión.

Existen importantes diferencias biológicas entre el cáncer de mama en la mujer y el varón. El cáncer de mama en el varón se presenta de forma casi exclusiva con receptores hormonales positivos, incluido el receptor de andrógenos (RA), y está asociado con una mayor prevalencia de mutaciones de la línea germinal BRCA2, especialmente en hombres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama de alto riesgo. Con todo ello, existe una clara necesidad de caracterizar molecularmente el cáncer de mama en el varón y elaborar herramientas de diagnóstico que permitan a los médicos guiar el tratamiento de forma personalizada tanto en la etapa localizada como en la enfermedad avanzada.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama en el varón. Diferencias biológicas. Baja prevalencia.

ABSTRACT

Male breast cancer is a rare disease, accounting for less than 1 % of all breast cancer cases. Despite remarkable clinicopathological differences compared with women, there is little specific evidence on therapeutic interventions for this disease, and patients with male breast cancer are treated empirically by extrapolating the clinical evidence available in women with breast cancer. The low prevalence of the disease hinders the development of specific clinical trials for male breast cancer. Moreover, some clinical trials actively exclude male patients to limit possible confounding factors.

There are important biological differences between breast cancer in women and men. Male breast cancer occurs almost exclusively with positive hormone receptors, including androgen receptor, and is associated with a higher prevalence of germline BRCA2 mutations, especially in men at increased risk of developing high-risk BC. With all this, there is a clear unmet need to characterize male breast cancer molecularly and develop diagnostic tools that allow physicians to guide a personalized treatment, both in the localized stage and in advanced disease.

KEYWORDS: *Male breast cancer. Biological differences. Low prevalence.*

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama masculino (CMM) supone el 1 % de todos los cánceres de mama y a su vez representa el 1 % de las neoplasias malignas en el hombre (1). La incidencia de este tipo de tumor está aumentando, habiéndose descrito un incremento en el último cuarto de siglo de hasta un 26 % (2).

Asimismo, existen diferencias en cuanto a prevalencia e incidencia en función de la raza, siendo mayores en población africana, lo cual está probablemente relacionado con el hiperestrogenismo secundario a hepatopatías de origen infeccioso (3); y en israelíes askenazíes, en los cuales se encuentran mutaciones BRCA1 con mayor frecuencia que en la población general (4,5).

FACTORES DE RIESGO

Aunque la mayor parte de varones que desarrollan cáncer de mama (CM) carecen de factores de riesgo identificables, se han descrito algunas condiciones que aumentan el riesgo individual de desarrollar dicha neoplasia, muchas de las cuales son compartidas con el CM en mujeres posmenopáusicas (6). El hiperestrogenismo tanto exógeno (7) como endógeno, como por ejemplo en contexto de obesidad o cirrosis, aumenta el riesgo de cáncer de mama en el varón (CMV) (8). De la misma forma, no solo supone un mayor riesgo el hiperestrogenismo en sí, sino también el desequilibrio entre la producción de estrógenos y andrógenos, como ocurre en el síndrome de Klinefelter o en condiciones testiculares como la criptorquidia o la orquitis (8,9), condiciones que aumentan el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50 % (10).

Otros factores de riesgo identificados son el consumo de alcohol, la radiación (8) y ciertas profesiones sedentarias (11).

A nivel genético, está descrito que en torno al 15-20 % de varones con cáncer de mama (CM) tienen historia familiar de la enfermedad, especialmente a expensas de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 (12), siendo este último el más frecuentemente implicado, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad hasta en 80 veces en comparación con la población sin la mutación (13). Otros genes que parecen implicados en un aumento de riesgo de CMM son p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), genes de reparación de errores del ADN (síndrome de Lynch) o mutaciones en PALB2 (14-16).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

El CMV se presenta a edades más avanzadas que en la mujer (mediana de 68 años en varones, 62 años

en mujeres), manteniendo una tendencia ascendente más allá de la sexta década de la vida (10). Asimismo, dada la ausencia de programas diseñados para su cribado, suele debutar en estadios más avanzados, lo que traduce en tumores más grandes, con implicación ganglionar, e incluso enfermedad a distancia al diagnóstico (17,18). De tal forma, la mitad de los CMV son localizados al diagnóstico, y la otra mitad se presenta con enfermedad localmente avanzada o diseminada, a diferencia de la mujer, donde el ratio es 2:1 (10). La forma típica de presentación es una masa unilateral subareolar, pudiendo asociar cambios cutáneos como afectación areolar hasta en un 50 % de los casos (12,19).

El tipo histológico más frecuente es el subtipo ductal infiltrante con una incidencia del 85 %-90 % en función de los estudios. A diferencia de lo que ocurre con el CM en las mujeres, la incidencia del carcinoma lobulillar es llamativamente más baja si lo comparamos (1 % vs. 15 %); esto puede explicarse por las diferencias anatómicas presentes en ambos sexos. Otro dato a destacar, es la menor incidencia de lesiones iniciales (*in situ*) respecto a la mujer (10 % vs. 30 %), ya que la sospecha clínica es menor (20).

Respecto a la expresión de receptores, prácticamente la totalidad presentan receptores de estrógenos, progesterona y receptores de andrógenos (AR) (>95 %), siendo poco frecuente la expresión de HER2 (8 %) (21,22).

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN VARÓN

En la última década se han realizado esfuerzos para caracterizar genéticamente el CMV y encontrar diferencias a partir de las cuales identificar subgrupos de pacientes que traduzcan diferencias pronósticas y clínicas que en definitiva ayuden a tomar decisiones terapéuticas personalizadas para cada subgrupo de pacientes.

Con este objetivo, Johansson y cols. realizaron un estudio genómico de alta resolución con muestras de CMV localizado para encontrar factores genéticos diferenciales respecto al CM en mujeres (23). Jönsson describió 6 subgrupos genómicos en CM: luminal-complejo, luminal-simple, basal-complejo, 17q12, amplificador y mixto (24). Partiendo de los análisis genómicos realizados en ese estudio, Johansson describió 2 grupos estables de CMV con características genómicas diferenciales: un grupo *varón-complejo* y otro *varón-simple*.

El primer subgrupo presenta una gran similitud en el patrón de aberraciones genéticas con el subgrupo luminal-complejo en mujeres. Aun así, el *varón-complejo* presentaba por ejemplo una mayor proporción de inserciones cromosómicas de brazo completo, alteraciones en el regulador del receptor esteroideo *NCOR2* (asociado con peor pronóstico en CM), pérdidas del supresor tumoral *HIC1* (recientemente descrito como factor

necesario para la inhibición del crecimiento tumoral por antagonistas estrogénicos) e incremento del *TRIB3* (implicado en los puntos de control del ciclo celular y la tumorigénesis). Las muestras con mutaciones en *BRCA2* fueron clasificados dentro de este subgrupo. El grupo *varón-simple*, caracterizado por una baja tasa de aberraciones genómicas, piezas tumorales de menor tamaño y baja fracción de fase-S celular, es el que presentaba diferencias más sustanciales respecto al resto de perfiles comentados y podría constituir un subgrupo de cáncer de mama nunca descrito hasta entonces y que solo se presentaría en varones.

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas a nivel de supervivencia libre de metástasis (SLM), debido al pequeño tamaño de la muestra, describen un 26 % de pacientes que desarrollaron metástasis en el grupo *varón-complejo* frente a un 9 % en el *varón-simple*, indicando un mejor pronóstico en este último. La SML en el grupo *varón-complejo* fue pobre y muy similar a la descrita en luminal-complejo en mujeres, lo cual podría constituir un factor a tener en cuenta a la hora de valorar administrar tratamiento adyuvante (23).

Posteriormente, analizando la expresión génica y los perfiles de microRNA, Johansson y cols. realizaron una nueva subclasificación del CMV en 2 grupos: luminal M1 y luminal M2 (25). El primero presentaba un comportamiento más agresivo con mayor capacidad de invasión tumoral y metastatización que el luminal M2. Estos subgrupos parecían también correlacionarse con la subdivisión genómica de *varón-simple* y *varón-complejo*. Los pacientes luminales M1 constituían la mayoría de tumores *varón-complejo* mientras que los luminales M2 acaparaban la mayoría de tumores *varón-simple*. Merece destacarse también que los subgrupos luminal M1 y M2 difieren a nivel de expresión génica de todos los subgrupos descritos en mujeres con cáncer de mama (26), pudiendo constituir de nuevo subgrupos tumorales no descritos hasta ahora. Asimismo, identificaron la expresión de la proteína N-acetiltransferasa-1 (NAT1) como un factor pronóstico en CMV. Aquellos pacientes con negatividad para dicha proteína asociaban un pronóstico más pobre (independientemente del estado ganglionar, grado histológico y tamaño tumoral. Se encuentra expresada de forma más frecuente en el subtipo luminal M2 que en el luminal M1.

Otros estudios han descrito diferencias genómicas importantes respecto al CMV en mujeres. Por ejemplo, en el repertorio mutacional del CMV se han descrito menor número de mutaciones en *PIK3CA* y genes implicados en la vía PI3K/AKT/mTOR. También presentan menor frecuencia de mutaciones en *TP53*, pero mayor proporción de mutaciones en genes asociados con la vía de reparación del ADN (27,28). Estos estudios nos invitan a ser cautos a la hora de extrapolar a nuestros pacientes con CMV los hallazgos clínicos y terapéuticos de los estudios realizados en mujeres.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Debido a la baja incidencia del cáncer de mama en el varón, así como la disparidad de esfuerzos invertidos en la investigación de su tratamiento respecto a la mujer, el abordaje terapéutico en este subgrupo de pacientes ha adolecido en las últimas décadas de una falta de evidencia sólida que lo sustente. Clásicamente, el tratamiento del cáncer de mama en el varón ha mimetizado el aplicado en mujeres (8). Aun así, teniendo en cuenta sus características diferenciales, es necesario desarrollar líneas de investigación que atiendan a las particularidades de esta entidad y permitan ofrecer alternativas terapéuticas eficaces, seguras y sustentadas en evidencia científica sólida.

A la hora de evaluar los objetivos primarios óptimos en los estudios para cáncer de mama en el varón se ha especulado que la supervivencia específica de enfermedad (SEE), especialmente la supervivencia específica por cáncer de mama (SECM), sería un mejor punto de referencia para evaluar sus resultados que la supervivencia global (SG) (29). La SG de los varones con CMV es inferior respecto al de las mujeres, lo cual esté probablemente relacionado con un diagnóstico tardío, en estadios más avanzados que es más habitual en CMV que en mujeres (29,30). Aun así, podría estar también relacionado con la mayor incidencia de comorbilidades y otros tumores que condicionan una mayor probabilidad de fallecer por otras causas en comparación con las mujeres. Existen datos que apuntan a una SECM similar o ligeramente inferior en los varones respecto a las mujeres (31,32), pero cuando se realizan análisis ajustados por tipo tumoral, edad, comorbilidades y estadio de enfermedad se objetiva que la enfermedad TN presenta resultados significativamente peores en varones que en mujeres tanto en SG como SECM (30).

ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento de la enfermedad localizada en varones con CMV se extrapola del abordaje realizado en mujeres: cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.

El abordaje quirúrgico más habitual en CMV localizado precoz (T1, T2, N0 y N1) es la mastectomía simple. La mastectomía radical con extirpación del músculo pectoral es actualmente un abordaje en desuso en estos pacientes (33,34). La cirugía conservadora es un procedimiento mucho menos habitual debido a diversos factores: glándula mamaria de menor tamaño, afectación frecuente de pezón y piel, así como debut con enfermedad en estadios más avanzados. Aun así, la cirugía conservadora y la conservación del complejo areola-pezón se pueden valorar en casos seleccionados (35). El Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)

ha llegado a reportar un 20 % de casos tratados con cirugía conservadora, en una serie de 1 541 pacientes (36).

En las pacientes mujeres con CM sin ganglios clínicos positivos, la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es una técnica ampliamente implementada en su tratamiento, pero está menos explorada en varones con CM. No existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen su sensibilidad y especificidad en varones, pero sí que se disponen de pequeños estudios retrospectivos que indican que es viable y precisa (37) y de hecho su empleo en la práctica habitual es generalizado.

El tratamiento adyuvante con radioterapia estaría indiscutiblemente indicado en aquellos pacientes en los que se optase por una cirugía conservadora. Respecto a su uso tras una mastectomía, existe evidencia que apunta a una reducción de la tasa de recurrencia local pero su beneficio en cuanto a SG sería más controvertido (38-40). En este contexto, tras una mastectomía la radioterapia generalmente se aplica en pacientes con afectación de más de 4 ganglios, enfermedad T3 o T4 (especialmente si existen ganglios afectados) y aquellos con márgenes positivos tras la cirugía (39,38).

Al igual que en el cáncer de mama en mujeres, la quimioterapia podría ser empleada tanto en el escenario neoadyuvante como adyuvante. Los pacientes que presentan una enfermedad localmente avanzada (T3 o estadios III) sería candidatos a recibir tratamiento quimioterápico neoadyuvante, así como aquellos que padeciesen un CM triple negativo o HER-2 positivo (escenarios casi anecdóticos en CMV), extrapolando su indicación de los estudios llevados a cabo principalmente en mujeres, que demostraron aumentar las tasas de respuesta, así como cirugías menos agresivas y con mejor resultado estético (41). En el escenario adyuvante, de nuevo ante la falta de evidencia prospectiva sólida, los expertos siguen las mismas indicaciones en varones que en mujeres con CM. Se utilizan factores clinicopatológicos de riesgo (tamaño tumoral, afectación ganglionar, estado de receptores hormonales, estado de HER-2 y plataformas genéticas) para seleccionar los mejores candidatos para recibir quimioterapia adyuvante. El uso del Oncotype DX[®] está también extendido en el CMV a la hora de tomar decisiones en el escenario adyuvante y existen datos de su uso, aunque de limitada aplicabilidad dada la escasa muestra del estudio (42).

Los pacientes con tumores luminales que expresan receptores hormonales también son susceptibles de recibir hormonoterapia. En este subgrupo de pacientes la terapia estándar es el tamoxifeno (43,44). A pesar de sus demostrados beneficios en CMV, sus efectos secundarios condicionan una alta tasa de discontinuación que ronda el 20-25 % (45,46), con alguna serie de pacientes en la que se llega a reportar un 82 % de discontinuación a los 5 años de tratamiento (47).

Los inhibidores de aromatasa (IA) no deberían utilizarse en este escenario (al menos en monoterapia) por dos motivos. Primero, los IA pueden incrementar la producción de andrógenos en varones con gónadas intactas, fruto de la disminución del *feed-back* negativo sobre eje gonadal que se produciría ante la menor producción de estrógenos. Dicha estimulación androgénica puede tener un efecto perjudicial en su tratamiento, dada la alta expresividad de receptores de andrógenos en varones con CM. Por último, la aromatización periférica no es la responsable exclusiva de la producción estrogénica en varones, sino que hasta un 20 % se produce a nivel gonadal (48,49). Con todo ello, la administración de IA en estos pacientes debería realizarse de forma concomitante con análogos de GnRH (aGnRH) o bien mediante castración quirúrgica. El estudio fase II Male-GBG54 randomizó a los pacientes a recibir tamoxifeno con o sin aGnRH o exemestano con aGnRH. Se midió el nivel de supresión hormonal y se objetivó que la combinación de tamoxifeno y exemestano con aGnRH consigue mayor reducción de los niveles de estradiol y gonadotropinas. Aun así, los resultados a nivel de supervivencia y recaída tumoral no fueron evaluados (50).

ENFERMEDAD METASTÁSICA

La evidencia en relación con el tratamiento de la enfermedad metastásica en varones es aún más escasa. El abordaje terapéutico habitual no difiere del de las mujeres, aunque sí hay que señalar algunas particularidades.

En los pacientes con CMV que expresan receptores hormonales, la primera línea de elección es la hormonoterapia con tamoxifeno (44), por las mismas razones expuestas en el abordaje del escenario adyuvante. En caso de progresar en el seno de un tratamiento adyuvante con tamoxifeno o progresar a una 1.^a línea con tamoxifeno, se puede valorar cambiar el tratamiento a un IA en combinación con aGnRH o bien fulvestrant. Estas alternativas terapéuticas no han sido evaluadas en estudios prospectivos y su uso solo se ha reportado en series de casos (24,51-53). Los inhibidores de ciclina se implementan en la práctica habitual puesto que, aunque se requieren estudios prospectivos que exploren en profundidad su actividad, existen datos retrospectivos y análisis de subgrupos en ensayos clínicos que los posicionan como una alternativa terapéutica eficaz en varones (54-57).

INVESTIGACIÓN EN EL CÁNCER DE MAMA EN VARONES

La baja incidencia del cáncer de mama en varones y sus particularidades clinicopatológicas y moleculares, obligan a obtener una evidencia sólida que se adapte a las necesidades clínicas de los pacientes y que responda a las preguntas que su evolución y abordaje terapéutico plantean.

A pesar de ello, los pacientes varones con CM son solo candidatos para 1/3 de los ensayos clínicos en CM, disminuyendo dicha proporción en los estudios fase III hasta un 18 %. No es infrecuente que los ensayos clínicos en CM excluyan a pacientes varones. Aquellos dedicados exclusivamente a varones con CM son excepcionales (58).

Por este motivo, se están aunando esfuerzos para llevar a cabo estudios multicéntricos que de forma sinérgica aporten luz al conocimiento y abordaje del CMV. De todos ellos, sin duda se debe destacar el International Male Breast Cancer Program (IMBCP) (28). Se trata de un consorcio en el que participan múltiples instituciones como European Organisation Research and Treatment of Cancer (EORTC), Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) y el Breast International Group (BIG), entre otros. El programa se compone de tres partes donde la primera consiste en un análisis retrospectivo de 1 822 pacientes varones con CM, del cual se puede destacar la muy baja tasa de cirugías conservadoras, así como de escasa aplicación de tratamientos hormonales adyuvantes (77 % de pacientes en una muestra con > 90 % de tumores con expresión de receptores hormonales), incluso en pacientes con ganglios afectos. Asimismo, se ha demostrado una peor calidad de cuidados en varones con CM que en mujeres (28). La segunda parte del programa consiste en un registro prospectivo que involucró a 557 pacientes. La tercera parte todavía se encuentra en marcha e implicará la realización de ensayos clínicos.

A nivel nacional, cabe destacar el registro GEICAM de CMV, que tiene como objetivo analizar de forma retrospectiva aproximadamente 1 000 casos de CMV diagnosticados en unos 60 hospitales españoles entre los años 2000 y 2017 para poder aportar a la literatura existente datos epidemiológicos, clínicos y del tratamiento y seguimiento realizados a estos pacientes. Asimismo, ante la dificultad del manejo y seguimiento de los mismos, este proyecto también busca realizar una caracterización genética y molecular de los tumores que permita obtener una clasificación del CMV y evaluar su capacidad pronóstica frente a las características clinicopatológicas clásicas y los subtipos tumorales identificados en CM en mujeres. Se busca que la información obtenida sea de gran utilidad para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CMV proporcionando datos de interés sobre el patrón de presentación al diagnóstico y la evolución de los varones españoles con cáncer de mama y de utilidad en la estimación de los requerimientos de la enfermedad en sus diferentes etapas: neoadyuvancia, adyuvancia y metastásica. Actualmente se encuentra finalizando su reclutamiento.

Actualmente, las dos líneas de investigación con mayor interés serían la inhibición de PARP y de los receptores de andrógenos (RA). Los genes involucrados en la reparación del DNA pueden estar alterados en CMV, concretamente BRCA2 (59). En este escenario, el uso de inhibidores de poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP) puede ser una interesante arma terapéutica. Por otra parte, los inhibidores

de andrógenos como bicalutamida y enzalutamida han sido estudiados principalmente en pacientes mujeres con cáncer de mama TN, con resultados prometedores (60,61).

El único agente antiandrogénico que ha sido estudiado de forma dirigida en CMV es el seviteronel, un inhibidor de CPY17A1 y de los RA. A la espera de los resultados definitivos del ensayo fase II, los publicados por el momento en la cohorte de varones mostraban control de enfermedad a las 16 semanas (objetivo inicial de actividad) en 2 de 7 pacientes reclutados (62). Los resultados definitivos mostrarán la potencial actividad de la terapia dirigida contra los RA en CMV.

A pesar de todo, actualmente solo existen dos ensayos clínicos en fase de reclutamiento diseñados específicamente para pacientes varones con CM. Se encuentran activos también menos de una decena de estudios observacionales exclusivos para CMV. En cualquier caso, ninguno de estos estudios responde preguntas fundamentales respecto al tratamiento en CMV. Es necesario aunar esfuerzos para diseñar estudios que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

El CMV, fruto de su baja incidencia, adolece de una escasa evidencia clínica que permita a los profesionales clínicos tomar decisiones adaptadas a las singularidades clinicopatológicas de esta entidad. Estudios que apuntan a diferencias biológicas sustanciales respecto al CM en mujeres, obligan a clasificar el CMV como una entidad diferente. Aunque existen particularidades en su abordaje clínico, especialmente en el escenario localizado, las decisiones en CMV suelen derivarse de las aplicadas en mujeres. Un conocimiento profundo de los aspectos diferenciales moleculares en CMV puede alumbrar nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan mejores resultados a nuestros pacientes. Los inhibidores de PARP son un arma terapéutica interesante en un determinado subgrupo de pacientes, así como también las terapias dirigidas contra los receptores de andrógenos, expresados de forma casi universal en CMV. Estudios prospectivos con estas moléculas, diseñados específicamente para pacientes varones con CM, marcarán la ruta a seguir en aras de conseguir opciones terapéuticas eficaces en una enfermedad huérfana de evidencia consistente.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Noelia Martínez Jáñez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, 9, 100
28034 Madrid
e-mail: mjnoelia@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-6.
2. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101(1):51-7.
3. Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer* 2013;119(9):1611-7.
4. Struewing JP, Coriaty ZM, Ron E, Livoff A, Konichezky M, Cohen P, et al. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 1999;65(6):1800-2.
5. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13(1):123-5.
6. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83(1):77-86.
7. Symmers WS. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *Br Med J* 1968;2(5597):83-5.
8. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet Lond Engl* 2006;367(9510):595-604.
9. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4293-7.
10. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(1):37-48.
11. Sritharan J, MacLeod JS, Dakouo M, Qadri M, McLeod CB, Peter A, et al. Breast cancer risk by occupation and industry in women and men: Results from the Occupational Disease Surveillance System (ODSS). *Am J Ind Med* 2019;62(3):205-11.
12. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137(8):678-87.
13. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22(4):735-42.
14. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):771-8.
15. Silvestri V, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Bianchi S, et al. PALB2 mutations in male breast cancer: a population-based study in Central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):299-301.
16. Boyd J, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B, et al. Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(1):87-91.
17. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(2):193-202.
18. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-22.
19. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85(3):629-39.
20. Zheng G, Leone JP. Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. *J Oncol* 2022;2022:1734049.
21. Kornegoor R, Verschuur-Maes AHJ, Buerger H, Hogenes MCH, de Bruin PC, Oudejans JJ, et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2012;25(3):398-404.
22. Spreafico FS, Cardoso-Filho C, Cabello C, Sarian LO, Zeferrino LC, Vale DB. Breast Cancer in Men: Clinical and Pathological Analysis of 817 Cases. *Am J Mens Health* 2020;14(4):1557988320908109.
23. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jönsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):747-60.
24. Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringnér M, Holm K, Hegardt C, et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res* 2010;12(3):R42.
25. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringnér M, Olsson H, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R31.
26. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869-74.
27. Piscuoglio S, Ng CKY, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC, et al. The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4045-56.
28. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29(2):405-17.
29. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multi-institutional survey. *Cancer* 1998;83(3):498-509.
30. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Li X, Liu Q, et al. Poorer breast cancer survival outcomes in males than females might be attributable to tumor subtype. *Oncotarget* 2016;7(52):87532-42.
31. Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):972-8.
32. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph KA, Ditkoff BA, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2004;139(10):1079-82.
33. Digenis AG, Ross CB, Morrison JG, Holcomb GW, Reynolds VH. Carcinoma of the male breast: a review of 41 cases. *South Med J* 1990;83(10):1162-7.
34. Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999;126(4):775-80; discussion 780-1.
35. Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast Edinb Scotl* 2007;16(6):653-6.
36. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16(2):101-4.
37. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The Oncologist* 2007;12(5):512-5.
38. chuchardt U, Seegenschmiedt MH, Kirschner MJ, Renner H, Sauer R. Adjuvant radiotherapy for breast carcinoma in men: a 20-year clinical experience. *Am J Clin Oncol* 1996;19(4):330-6.
39. Abrams MJ, Koffer PP, Wazer DE, Hepel JT. Postmastectomy Radiation Therapy Is Associated with Improved Survival in Node-Positive Male Breast Cancer: A Population Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):384-91.
40. Spence RA, MacKenzie G, Anderson JR, Lyons AR, Bell M. Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland. A report of 81 cases. *Cancer* 1985;55(3):648-52.
41. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.

42. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(6):1530-5.
43. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005;104(11):2359-64.
44. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1849-63.
45. Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Curr Oncol Tor Ont* 2010;17(5):17-21.
46. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994;74(1):74-7.
47. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):495-502.
48. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465-70.
49. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 2010;116(15):3558-68.
50. Reinisch M, Seiler S, Hauenberger T, Kamischke A, Schmatloch S, Strittmatter HJ, et al. Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men: Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):565-72.
51. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010;21(6):1243-5.
52. Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(21):e42-43.
53. Lopez M, Di Lauro L, Lazzaro B, Papaldo P. Hormonal treatment of disseminated male breast cancer. *Oncology* 1985;42(6):345-9.
54. Hansra D, Jackson S, Sequeira J, Vazirani R, Alvarez R. Male patient with metastatic stage IV breast cancer achieves complete remission on second line Abemaciclib, Fulvestrant and Leuprolide: A case report. *Mol Clin Oncol* 2020;12(2):120-5.
55. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, et al. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1208-12.
56. Zattarin E, Ligorio F, Nichetti F, Bianchi G, Capri G, de Braud F. Prolonged benefit from palbociclib plus letrozole in heavily pretreated advanced male breast cancer: case report. *Tumori* 2021;107(6):NP15-9.
57. Campone M, De Laurentis M, Zamagni C, Kudryavcev I, Agterof M, Brown-Glaberman U, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb ComPLEEment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(1):95-103.
58. Is Male Breast Cancer Overlooked in Clinical Trials? - The ASCO Post [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://ascopost.com/issues/may-25-2016/is-male-breast-cancer-overlooked-in-clinical-trials/>
59. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):15.
60. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(9):884-90.
61. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5505-12.
62. Elias A, Gucalp A, Bardia A, Resaul A, Eisner J, Baskin-Bey E, et al. Abstract P5-23-04: Men with advanced breast cancer (BC): Initial phase (Ph) 2 clinical activity of seviteronel, a selective CYP17-lyase and androgen receptor (AR) inhibitor. *Cancer Res* 2018;78(4_Supplement):P5-23-04.

Cirugía mamoplástica en cáncer de mama invasor

IGNACIO ROMERO, JAVIER ALFARO, LUIS LANDÍN

Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Los conocimientos en la vascularización mamaria han permitido el desarrollo de las técnicas oncoplásticas para el tratamiento del carcinoma invasor de la mama. El remodelado de la mama permite aprovechar los tejidos de la propia mama para elaborar reconstrucciones tras una tumorectomía que bien pueden solventar la deformidad creada por la extirpación, pero que además pueden incluso mejorar la estética global de la paciente. En este artículo exponemos la situación actual de la mamoplastia reconstructiva en cáncer invasor de mama, cuáles son las técnicas disponibles y los resultados esperables.

PALABRAS CLAVE: Oncoplastia. Carcinoma invasor de mama. Reconstrucción de mama.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica con mayor incidencia en la mujer: afecta a una de cada ocho mujeres. Su pico de incidencia se encuentra entre los 45 y los 65 años y presenta una tasa de supervivencia a los 5 años del 90 % (1).

Según su grado de invasión, el carcinoma de mama se clasifica en carcinoma *in situ*, en el que la población de células neoplásicas se limita al interior de los conductos o lobulillos y no rompe la membrana basal. Por el contrario, el carcinoma invasivo infiltra la membrana basal, puede invadir vasos sanguíneos o nervios y tiene capacidad de metastatizar en ganglios linfáticos. El cáncer *in situ* representa del 15 al 30 % de los casos. El cáncer invasivo es el tipo más frecuente. El carci-

ABSTRACT

Knowledge of breast vascularization has led to the development of oncoplastic techniques for the treatment of invasive breast carcinoma. Breast remodeling makes it possible to take advantage of the tissues of the breast itself to elaborate reconstructions after lumpectomy that can solve the deformity created by the excision, but that can also improve the overall aesthetics of the patient. In this article we present the current situation of reconstructive mammoplasty in invasive breast cancer, the techniques available and the expected results.

KEYWORDS: *Oncoplasty. Invasive carcinoma breast. Breast reconstruction.*

noma ductal infiltrante subtipo no específico representa más del 50 % de las lesiones de cáncer invasivo (2).

Las herramientas terapéuticas locales en el cáncer de mama invasivo incluyen la cirugía, la radioterapia y la crioterapia (1,3). Si bien la cirugía del carcinoma invasivo solía requerir la mastectomía, que escinde completamente la glándula mamaria, los diferentes avances en imagen y estadificación permiten realizar la cirugía en estadios menos avanzados y de forma más temprana, lo que limita la resección a la lesión tumoral. La tumorectomía o cirugía conservadora de la mama permite extirpar solo la lesión tumoral con la preservación del resto de la glándula. Un estudio con 1807 pacientes evaluó el pronóstico en términos de supervivencia global y de tiempo hasta la recidiva locoregional en una cohorte tratada con mastectomía radical modificada en comparación

con otra cohorte tratada con cirugía conservadora, sin encontrar diferencias pronósticas significativas. Las tasas de supervivencia global a los cinco años fueron del 58 y del 59 %, y las tasas de control locorregional a los cinco años fueron del 62 y del 63 %, respectivamente (4).

La cirugía mamoplástica es un tipo de cirugía conservadora de la mama que aúna una resección tumoral oncológica segura con una reconstrucción del defecto utilizando tejidos locales mamarios. La cirugía mamoplástica permite realizar la resección tumoral con márgenes libres y movilizar los remanentes glandulares para reconstruir el defecto creado (5).

Conseguir márgenes libres de enfermedad al realizar la tumorectomía es uno de los requisitos indispensables para realizar mamoplastias con fines reconstructivos y estéticos. Si bien este fin no puede garantizarse, al menos deben tomarse las medidas oportunas para minimizar que ocurra (5).

Entre las medidas a tomar se recomienda la planificación de la cirugía por medio de estudio con imagen multimodal, así como el marcaje de la lesión bien con arpón o con semilla, con un diálogo fluido entre el radiólogo y el equipo quirúrgico (6). Además, es importante tener en cuenta la morfología de la lesión, que puede considerarse nodular o segmentaria. El nódulo consiste en una lesión tridimensional de forma redondeada o irregular, mientras que el patrón segmentario se caracteriza por su extensión a través de la unidad ductal, más parecido a una pirámide (7). El equipo quirúrgico debe tener en cuenta cómo se extiende la lesión para realizar la extirpación con una forma congruente con la lesión a tratar.

Durante la intervención el equipo quirúrgico debe adherirse al plan quirúrgico sin ampliar injustificadamente los márgenes de la lesión, lo que en ocasiones puede llevar a un exceso de resección que dificulte o incluso impida la mamoplastia. Al terminar la resección deben examinarse los bordes de la extirpación, tanto a la inspección como a la palpación, y ampliarlos en las zonas que sean sospechosas, incluso cuando se tiene un bajo índice de sospecha. Tras la extirpación se recomienda la evaluación inmediata de la pieza con técnica radiológica para comprobar la inclusión de todas las microcalcificaciones sospechosas u otros marcadores, como semillas o arpones, y, en la medida de lo posible, la evaluación por un patólogo (8). Finalmente, el defecto en el lecho debe marcarse con clips metálicos para determinar la ubicación de la lesión original, ya que la mamoplastia puede cambiar la ubicación de los tejidos, lo que comprometería la planificación de la radioterapia (9).

Además, para la realización de la cirugía mamoplástica es necesario tener en cuenta varios elementos en cuanto a la forma y al volumen de la mama. Por su parte, la ptosis mamaria puede afectar a la apariencia de la mama e incluso confundir sobre la ubicación de las lesiones, sobre todo cuando la ptosis es muy marcada. La ptosis mamaria se clasifica en tres grados en función de la situación

del complejo areola pezón (CAP) respecto al surco submamario. En el grado I el complejo se encuentra a nivel del surco orientado hacia delante, mientras que en los grados II y III, por debajo de este. En el grado III el complejo se orienta hacia abajo y todo el volumen mamario se encuentra por debajo del surco mamario. Es la situación que más puede cambiar la ubicación de la lesión entre la bipedestación y el decúbito y, por tanto, puede confundir al equipo quirúrgico durante la intervención (12).

Respecto al volumen, en mamas de tamaño pequeño será difícil que el tejido mamario remanente tras la extirpación compense el defecto creado. Sin embargo, en mamas grandes o incluso en gigantomastias las tumoraciones incluso más grandes pueden reconstruirse remodelando el abundante tejido mamario que queda tras la extirpación tumoral (10). Algunas herramientas útiles para estimar la cantidad de tejido mamario son la inspección y conocer la copa mamaria utilizada con el sostén. Mujeres con copa A (mama pequeña) son peores candidatas a la cirugía mamoplástica dada la limitada capacidad para reclutar tejido mamario. En estos casos, puede realizarse la escisión de pequeños tumores con movilización del tejido circundante para lograr el cierre. En pacientes con copa B y C (mama mediana), la planificación estará determinada por la relación entre el tamaño tumoral y el glandular, mientras que las pacientes con mamas de gran tamaño (con copas D o mayores) se benefician de mamoplastias con patrones de reducción (11).

Dependiendo de la ubicación de la lesión podremos utilizar diferentes técnicas plásticas para reconstruir el defecto. Particularmente los defectos laterales son mucho más fáciles de disimular que los defectos en intercuadrantes superiores o mediales. O, por ejemplo, los defectos inferiores pueden requerir técnicas de amplia movilización glandular similares a una reducción mamaria. En todos los casos la posición de la cicatriz y la vascularización del tejido deben tenerse en cuenta, así como la priorización de las zonas suficientemente escondidas o disimuladas, para evitar complicaciones por necrosis glandular profunda en el lecho de la herida quirúrgica.

Las cicatrices son particularmente importantes para lograr un resultado estéticamente aceptable. La colocación de las cicatrices debe evitarse por encima de la areola, ya que son muy difíciles de ocultar con la ropa interior o con el bikini. Por el contrario, las incisiones por debajo de la areola tienden a ser menos visibles con el paso del tiempo, particularmente si se encuentran situadas en el surco mamario. Las cicatrices en el borde areolar son aceptables, ya que tienen la misma forma que el contorno areolar. Las cicatrices laterales suelen disimularse con el tiempo, en cambio, las mediales son muy visibles y mal toleradas por las pacientes (13).

En resumen, la cirugía mamoplástica u oncoplástica persigue tres objetivos: la resección completa de la lesión con márgenes libres de enfermedad, la resolución del caso en una sola intervención quirúrgica y un buen

resultado estético. A continuación, vamos a describir las indicaciones, la técnica quirúrgica, los resultados esperables y las complicaciones de la cirugía mamoplástica en el cáncer invasivo de la mama.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La cirugía mamoplástica se indica en aquellos casos en los que es posible realizar una tumorectomía completa para remodelar los tejidos que permanecen y conseguir un mejor resultado estético (14,15). Esto requiere de los siguientes elementos:

- Escisión de lesiones con al menos 2 mm de margen libre de enfermedad.
- Resección completa de la unidad ductal radial.
- Posibilidad de tratamiento radioterápico combinado.
- Mamas de suficiente tamaño para utilizar tejido remanente.

Estos criterios permiten abordar aquellos tumores de extensión local, clasificados como estadio I y II según la octava edición AJCC de la clasificación pTNM, así como de cáncer localmente avanzado o estadio III siempre que se cumplan las siguientes condiciones (16,17):

- Tumor inferior a 5 cm.
- Ausencia de extensa invasión linfática y vascular intramamaria.
- Ausencia de microcalcificaciones extensas.
- Ausencia de multicentricidad y multifocalidad.
- Deseo de la paciente.

En estos casos debe considerarse que puede existir un riesgo de recidiva local, sobre todo en aquellos tumores TxN2 y TxN3.

Las contraindicaciones absolutas a la oncoplastia mamaria involucran la presencia de alguna de las siguientes situaciones:

- Primeros 6 meses del embarazo.
- Multicentricidad.
- Microcalcificaciones difusas de aspecto maligno o intermedio en más de un cuadrante.
- Márgenes de escisión afectos tras intentos razonables.
- Radioterapia previa.
- Enfermedad del tejido conectivo.
- Indicaciones de mastectomía por otros motivos, como, por ejemplo, cáncer inflamatorio (T4d), mutación genética u otras (18).

Por último, como contraindicaciones relativas se describen:

- Tumor multifocal.
- Gran tamaño tumoral respecto al volumen de la mama.
- Mamas péndulas debido a la dificultad de aplicar radioterapia.
- Condiciones médicas de la paciente.

El consumo de tabaco complica la realización de mamoplastias por su efecto deletéreo sobre la cicatrización. Particularmente las mamoplastias suelen requerir la movilización de cantidades importantes de tejido, lo que pone a las fumadoras en un riesgo alto de sufrir complicaciones. El consumo de tabaco retrasa la cicatrización, favorece el desarrollo de seromas y produce necrosis en los bordes profundos de herida (19). Por todo ello, recomendamos la consideración individualizada de la indicación de las técnicas mamoplásticas en pacientes fumadoras, advirtiendo siempre de los riesgos y recomendando el abandono inmediato del consumo de tabaco, de cigarrillos electrónicos y de vapeo tras el diagnóstico oncológico.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La cirugía mamoplástica reúne un conjunto de técnicas cuya indicación dependerá de la localización tumoral, de la extensión del tumor y del tamaño glandular. A continuación, describimos las distintas técnicas disponibles y que utilizamos en nuestra práctica diaria.

La mama se divide en cinco cuadrantes mediante dos ejes perpendiculares. El cuadrante superoexterno es la región con mayor volumen mamario y donde se localizan el 50 % de las lesiones tumorales. Para las lesiones en el cuadrante superoexterno o en intercuadrantes externos la extirpación radial o por incisión periareolar con remodelado local permite buenos resultados. Los cuadrantes inferiores se sitúan bajo la areola hasta el surco submamario y se remodelan óptimamente utilizando mamoplastias con patrones de reducción mamaria. El cuadrante superointerno es un área de escaso tejido glandular y, por tanto, de difícil remodelación y que requiere aportar tejido mediante mamoplastias de giro. Finalmente, el área retroareolar y periareolar conforma el cuadrante central de la mama, donde se localizan el 20 % de los tumores y que son susceptibles de varias técnicas para su reconstrucción.

Así, hemos utilizado un algoritmo que permite decidir qué tipo de mamoplastia realizar en función de la localización y de la distribución del tumor, como se muestra en la tabla I. A continuación, describimos las diferentes técnicas en función de su complejidad quirúrgica.

TUMORECTOMÍA LATERAL NO AREOLAR DE EXTENSIÓN SEGMENTARIA: PATRÓN RADIAL

El patrón radial se emplea en tumores de localización lateral alejados del CAP. El patrón se realiza mediante un diseño en huso, en paralelogramo o a veces incluso una línea de trazo horizontal, con la paciente en bipedestación (Fig. 1). La línea de incisión no debe sobrepasar la línea axilar anterior.

TABLA I.
INDICACIONES DE MAMOPLASIA EN FUNCIÓN
DE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

Localización	Extensión	Patrón
Central	Retroareolar No areolar	V-Y Hemiala de murciélago
Lateral	Segmentaria CSE	Radial Periareolar
Inferior	Segmentaria o nodular	Reducción Wise
Medial	Segmentaria o nodular	Periareolar
Superior	Nodular	Alas de murciélago
	Nodular o segmentaria	Wise
	Segmentaria	Periareolar

CtaSI: cuadrante superoexterno.

La glándula se incide de forma perpendicular hasta la fascia pectoral para escindir en bloque el tumor. El cierre glandular por planos compensa el defecto creado y finalmente queda una cicatriz lineal de distribución radial. Se trata de una técnica sencilla, segura, con mejores resultados en mamas de mediano tamaño con ptosis moderada y que apenas deja cicatriz visible (Fig. 1).

TUMORECTOMÍA AREOLAR LATERAL NODULAR: PATRÓN DE HEMIALA DE MURCIÉLAGO

El patrón en hemiala de murciélago se indica en tumores localizados en intercuadrantes superiores o laterales cercanos a la areola, pero sin que la afecte. Permite la resección de la piel adyacente, por lo que debe tenerse en cuenta en aquellos tumores con afectación cutánea.

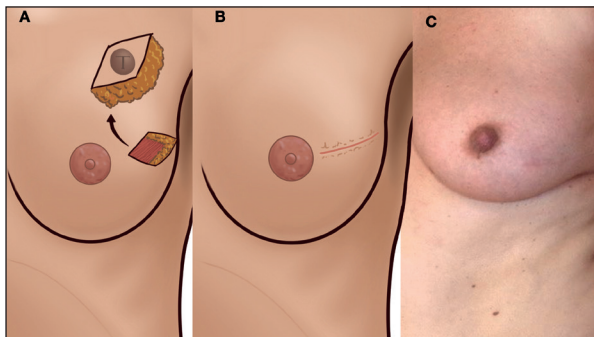


Fig. 1. Mamoplastia de patrón radial en una lesión en intercuadrantes externos. A. Escisión del patrón, incluyendo zona tumoral. B. Cicatriz resultante. C. Ejemplo de resultado a largo plazo.

Para el cierre se recluta piel y tejido mamario situados inmediatamente arriba y debajo del defecto. Se utiliza en caso de que la mama afectada tenga más ptosis que la sana, ya que produce cierta elevación mamaria y, por tanto, ayuda a simetrizar. Se trata de una técnica sencilla, segura y con escasa morbilidad.

Su diseño se realiza con la paciente en bipedestación. Se marca el meridiano de la mama y posteriormente, la nueva situación del borde superior de la areola sobre el meridiano. Desde este punto, se traza un patrón semicircular de dimensiones similares a la areola nativa. Finalmente se diseña un triángulo horizontal hacia el margen lateral de la mama, que servirá para facilitar el avance hacia arriba de los tejidos (Fig. 2).

Con la paciente bajo anestesia general se realiza la escisión en bloque del patrón de forma perpendicular a través del tejido celular subcutáneo y del tejido mamario hasta la fascia pectoral, sin generar colgajos glandulares. Tras extirpar la pieza tumoral, el defecto generado se remodela reclutando tejido de la porción superior e inferior de la mama. Esta maniobra puede facilitarse liberando la glándula mamaria de la fascia pectoral. Por último, se llevará a cabo el cierre por planos (Fig. 2). Los resultados de esta técnica son muy favorables e incluso en ocasiones la elevación mamaria permite alcanzar simetría (Fig. 3).

TUMORECTOMÍA SUPERIOR NODULAR: PATRÓN EN ALAS DE MURCIÉLAGO

Para tumores en localización superior podemos emplear alguna de las siguientes técnicas, incluyendo el patrón en alas de murciélago, el patrón periareolar o el patrón de reducción mamaria. El primero está indicado si el tumor presenta morfología nodular, especialmente en localizaciones próximas a la areola sin que la afecte.

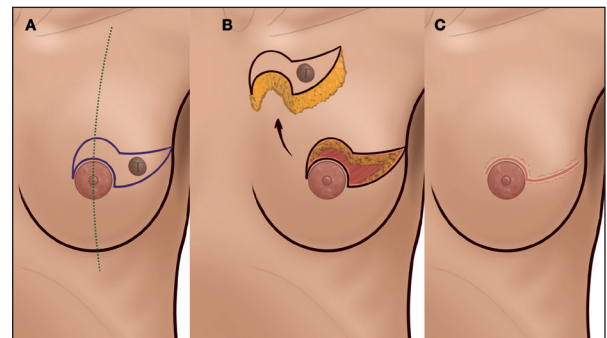


Fig. 2. Mamoplastia con patrón de hemiala de murciélago para una lesión cercana a la areola en la región lateral. A. Diseño del patrón. La línea punteada marca el meridiano de la mama. B. Escisión del patrón, incluyendo la zona tumoral. C. Cicatriz resultante. Este tipo de patrón también sirve para corregir asimetrías leves en mamas ptósicas.

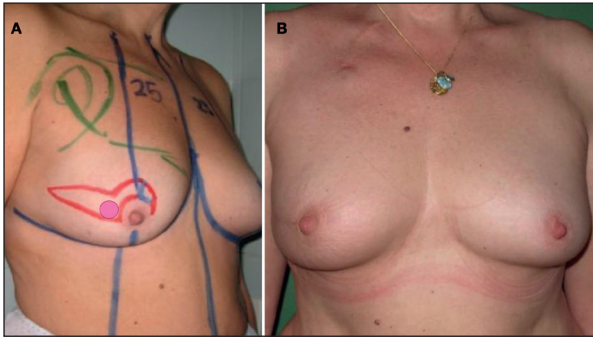


Fig. 3. Caso ilustrativo del patrón de hemiala de murciélago en la que se produce una corrección en la simetría gracias a la pequeña elevación que provee el patrón. A. Diseño preoperatorio. B. Resultado a largo plazo con notable simetría.

Para tumores de extensión segmentaria que precisen la realización de una segmentectomía utilizaremos el patrón periareolar, que permite una extirpación de tejido con forma de arco de circunferencia y la movilización del tejido glandular para el remodelado del defecto. El patrón de reducción para lesiones por encima de la areola se explicará más adelante.

Al igual que el patrón en hemiala de murciélago, el patrón en alas de murciélago es una técnica sencilla, segura y con escasa morbilidad. Comparte con esta el diseño combinado de un trazo cuasicircunferencial situado sobre el meridiano de la mama con sendos triángulos de descarga lateral y medial. En primer lugar, se medirá la altura del tumor y se dibuja sobre él un patrón semicircular. Su límite superior corresponderá a la nueva situación del borde superior de la areola. Posteriormente se diseñarán los triángulos a ambos lados que permitan el avance hacia arriba. La dimensión en altura de los triángulos será la misma que la altura del semicírculo de tumorectomía, lo que permitirá el cierre primario de la herida (Fig. 4).

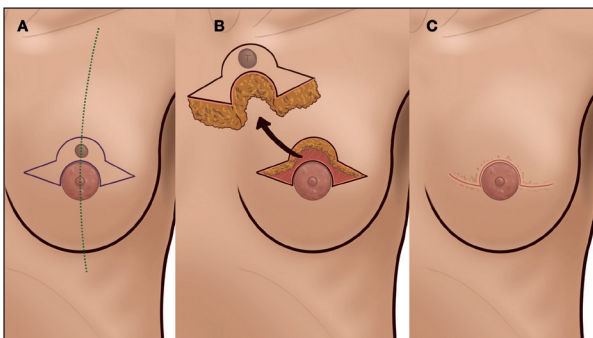


Fig. 4. Mamoplastia de patrón en alas de murciélago para una lesión cercana a la areola en la región superior. A. Diseño del patrón. La línea punteada marca el meridiano de la mama. B. Escisión del patrón, incluyendo la zona tumoral. C. Cicatriz resultante.

Con la paciente en decúbito supino y bajo anestesia general se lleva a cabo la escisión en bloque con la forma diseñada. Se incide de forma perpendicular en toda su profundidad hasta llegar a la fascia pectoral, que será incluida en la pieza tumoral. Para el cierre del defecto se libera y se moviliza el polo inferior de la mama, lo que permite ascender la areola a su posición definitiva. El cierre se realiza por planos y los resultados suelen ser muy bien aceptados por las pacientes, aunque con esta técnica la mama pierde moderadamente su proyección y aparece más aplanada (Fig. 5).

TUMORECTOMÍA CENTRAL AREOLAR: PATRÓN V-Y

Los tumores de localización central representan del 5 al 20 % de los tumores de mama. Las principales opciones quirúrgicas en los tumores de localización central son tres: la mastectomía con posterior reconstrucción, el empleo de un patrón de reducción que incluya el área tumoral o la realización de colgajos dermoglandulares de avance. Es esta última opción la que describiremos a continuación.

El primer paso consiste en el marcaje del patrón en bipedestación. Inicialmente se marcará la areola como parte de la pieza quirúrgica. Inmediatamente debajo y adyacente a este, se diseñará un colgajo de avance triangular de base superior cuyo vértice se sitúa en el surco submamario. En la base del triángulo diseñaremos un círculo de dimensiones ligeramente inferior a la areola nativa, que constituirá el nuevo complejo areola-pezones (Fig. 6).

La operación se lleva a cabo bajo anestesia general. La paciente se sitúa en decúbito supino, idealmente con los brazos situados junto al tronco. La escisión tumoral se realiza en bloque, incluyendo el CAP e incidiendo de forma perpendicular hasta la fascia pectoral. Tras la extirpación del cuadrante central se reconstruye el defecto utilizando el colgajo glandular del polo inferior mamario, que se avanzará hasta situar la piel del polo inferior

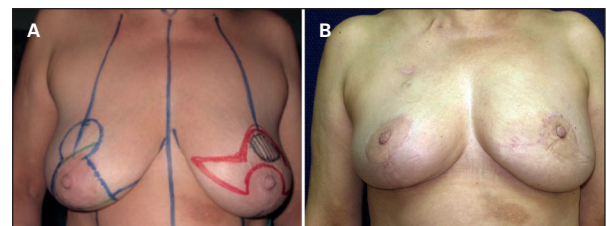


Fig. 5. Caso ilustrativo del patrón en alas de murciélago para una lesión en intercuadrante superior con simetrización de la mama contralateral mediante un patrón de reducción de Wise. A. Diseño preoperatorio. B. Resultado a largo plazo. El patrón en alas de murciélago permite a su vez corregir la ptosis mamaria.

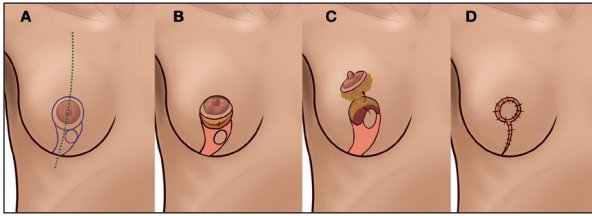


Fig. 6. Mamoplastia de patrón V-Y en una lesión central con extirpación del complejo areola-pezones. A. Diseño del patrón. La línea punteada marca el meridiano de la mama. B. Incisión del patrón y diseño del nuevo complejo areola-pezones. El colgajo de avance engloba el nuevo CAP. C. Extirpación de la pieza tumoral y avance del colgajo. D. Cicatriz resultante.

mamario en el hueco dejado por la tumorectomía central. El principio fundamental para el avance de dicho colgajo hacia arriba es un avance V-Y, manteniendo en continuidad el tejido lateral y profundo, pero liberando la piel, el tejido subcutáneo y la fascia superficial. En ocasiones esta técnica se ha denominado también Grisotti. El avance del tejido es mayor en mamas ptósicas, lo que permite alcanzar fácilmente la zona central mamaria y aportar el tejido y la piel que sustituirán la zona extirpada (Fig. 7).

TUMORECTOMÍA SUPERIOR O MEDIAL SEGMENTARIA: EL PATRÓN PERIAREOLAR

La tumorectomía con abordaje periareolar se indica en segmentectomías de localización medial, superior y lateral. Esta técnica permite un amplio acceso a cualquier cuadrante mamario, pero limitando la incisión al margen areolar. De forma ideal se emplea en mamas de pequeño o de mediano tamaño con ptosis leve, ya que únicamente permite ascensos discretos de la areola respecto a su situación inicial.

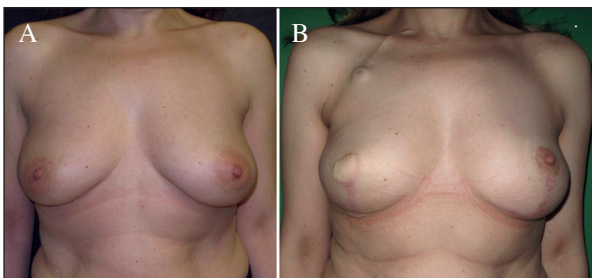


Fig. 7. Caso ilustrativo del patrón V-Y. En este caso se realiza una tumorectomía con extirpación del complejo areola-pezones en la mama derecha y se simetriza la mama contralateral mediante un patrón de reducción de Wise. A. Imagen preoperatoria. B. Resultado a largo plazo donde podemos apreciar la corrección de la ptosis.

El diseño se lleva a cabo con la paciente en bipedestación. El patrón consta de dos círculos concéntricos en los que la distancia entre ambos dependerá del tamaño tumoral y del grado de ptosis mamaria. De esta forma, cuanto mayor sea el tamaño tumoral o el grado de ptosis mamaria, mayor será la distancia entre los patrones circulares. El círculo interno, que será el diámetro de la nueva areola, se establecerá entre 38 y 42 mm. La posición superior del círculo externo vendrá determinada por el grado de elevación mamaria que se desee. En mamas sin ptosis y tumores pequeños, se situará a 1-1,5 cm del primero. Si desea corregirse la altura del nuevo complejo areolar, o en caso de resecciones de mayor tamaño, podremos ampliar esta distancia hasta 3-4 cm, dependiendo de la laxitud cutánea.

La cirugía se inicia con la desepitelización mediante bisturí frío del patrón circular, eliminando la epidermis existente entre ambos círculos concéntricos. Posteriormente, se incide mediante bisturí eléctrico el borde externo del área desepitelizada. La incisión se limita a un rango de 180 a 270° de arco de circunferencia. Posteriormente, se lleva a cabo una disección subcutánea hasta liberar la piel suprayacente a la lesión tumoral en un arco de circunferencia suficientemente amplio como para alcanzar bordes libres de enfermedad. Tractionando de los colgajos cutáneos logramos la exposición de la pieza tumoral, que resecaremos incidiendo de forma perpendicular hasta la fascia pectoral. Una vez extraída, se libera el parénquima mamario de la fascia pectoral y se aproximan fácilmente los colgajos glandulares entre sí. El cierre del patrón se realiza por planos (Fig. 8). Los resultados esperables son estéticamente aceptables, aunque esta técnica suele utilizarse en lesiones de cierta amplitud y con gran movilización de tejido (Fig. 9).

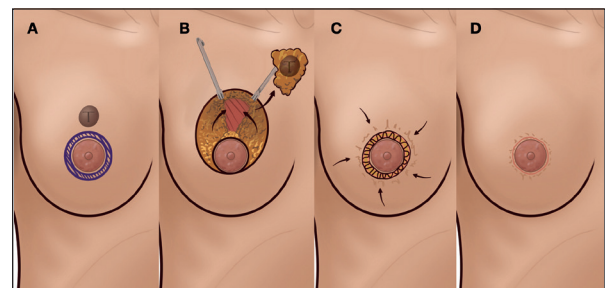


Fig. 8. Patrón periareolar para lesiones en cuadrantes superiores. A. Diseño del patrón. B. Incisión del patrón. Se diseña el colgajo dermograso superior para descubrir el arco de circunferencia que involucra la tumoración. Ambos márgenes del arco de circunferencia se movilizan del lecho y se unen entre sí. C. Cierre del patrón mediante sutura. D. Cicatriz resultante.

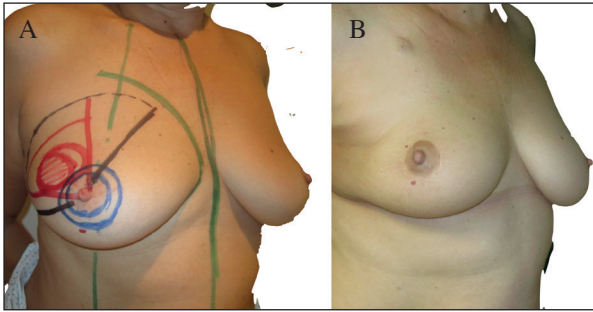


Fig. 9. Caso ilustrativo del patrón periareolar para la extirpación de una lesión en cuadrante superoexterno. A. Diseño preoperatorio que incluye la incisión periareolar y la extirpación de un arco de circunferencia que incluye al tumor. B. Resultado a largo plazo. La glándula mamaria se ha unido cerrando el arco de circunferencia y compensando parcialmente el defecto creado.

TUMORECTOMÍA SUPERIOR O INFERIOR: PATRÓN DE WISE

Los tumores en localización superior o inferior en mamas grandes y ptósicas se benefician de un abordaje mediante patrones de reducción mamaria de tipo patrón de Wise o patrón en T invertida.

Este patrón permite la extirpación directa de los tumores que se sitúan en la unión de los cuadrantes inferiores (Fig. 10), pero además sirve para rellenar defectos de tumorectomías superiores mediante avance de pedículos inferiores (Fig. 11). Ambas técnicas exigen intervenir la mama contralateral si se pretende conseguir simetría. La irrigación de la areola se asegura mediante la utilización de pedículos en posición superior, superomedial, superolateral o inferior, habitualmente en posición opuesta a la tumoración. Así, por ejemplo, en tumores de localización superior emplearemos un pedículo inferior. La indicación de estas técnicas es, por tanto, dependiente principalmente de la localización de la lesión.

El patrón de Wise se aplica al terminar la extirpación tumoral y el avance de los colgajos mamarios, cuando se realiza el cierre de la herida con un patrón en T invertida que favorece la elevación mamaria. Con ello, se amplía la posibilidad de resección cutáneo-glandular en los cuadrantes inferiores. Por lo tanto, podemos utilizar esta técnica en tumores localizados a este nivel o en mamas de gran tamaño que necesiten una reducción más importante de volumen.

El diseño se realiza en bipedestación, marcando la línea media torácica, los surcos submamarios, los meridianos de ambas mamas y la situación del borde areolar superior. Posteriormente se marca el contorno del nuevo complejo areolar. Este patrón usualmente incluye el diseño de las ramas verticales, que establecerá los límites medial y lateral de resección glandular. El cierre se realiza mediante la unión de los puntos inferiores de estas ramas verticales con los límites lateral y medial del surco.

La cirugía se inicia con el marcaje del patrón, la desepitelización del pedículo antes de la incisión de la areola y la disección del pedículo superior en dirección craneal. Posteriormente se reseca la pieza oncológica en bloque, desde el límite inferior del pedículo hasta la fascia pectoral. La pieza resecada presenta una forma de quilla de barco formada por el pedículo inferior, en posición central, y dos triángulos, medial y lateral. Después comienza el cierre del patrón mediante la unión de los pilares medial y lateral antes del ascenso del pedículo para situar la areola en su nueva posición. La cicatriz horizontal debe respetar una distancia de 2 cm con la línea media esternal y no sobrepasar la línea axilar anterior al nivel lateral (Fig. 10).

Los tumores superiores a la areola pueden extirparse por el mismo patrón de reducción mamaria y avanzar todo el tejido pediculado de forma inferior hacia arriba para rellenar el defecto. El cierre se realiza con un patrón en T invertida. Es un pedículo muy seguro para la vascularización de la areola.

COMPLICACIONES Y RESULTADOS

La incidencia de complicaciones varía entre un 15 y un 30 %. Las más frecuentes son la necrosis grasa, la necrosis y los colgajos cutáneos y de la areola, así como la dehiscencia o la infección de la herida quirúrgica y el desarrollo de seroma o hematoma (20). El riesgo de estas complicaciones aumenta de forma sustancial si la cirugía se realiza tras aplicar radioterapia, por lo que se desaconseja la realización de mamoplastias en pacientes ya tratadas con radioterapia (21).

Las complicaciones que requieren revisión quirúrgica se sitúan en torno a un 5 %. Los procedimientos secundarios más frecuentemente realizados son el drenaje del hematoma en el momento agudo, del seroma en subagu-

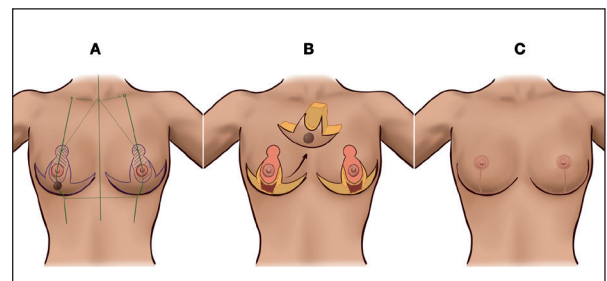


Fig. 10. Patrón de reducción de Wise para lesiones en intercúadrantes inferiores. A. Diseño del patrón cutáneo con marcado del pedículo vascular, en posición superior. B. Extirpación de la pieza tumoral. Además, se realiza simetrización contralateral y se prepara la trasposición superior del complejo areola pezón con pedículo superior. Para ello, se desepiteliza el pedículo vascular. C. Cicatriz resultante tras cierre de heridas con el patrón de Wise o en T invertida.

do y el abordaje de la dehiscencia de la herida quirúrgica. Esta última es la principal complicación del patrón de reducción de Wise, especialmente en la unión en T de los colgajos cutáneos, si bien en la mayor parte de los casos puede manejarse mediante medidas conservadoras. Otra potencial complicación con necesidad de revisión secundaria es la asimetría mamaria, situación prevenible durante la cirugía inicial si se planifica (22,23).

En cuanto a los resultados oncológicos, la tasa de recurrencia tras cirugía mamoplástica se estima en un 2 % respecto al 3,4 % de la tumorectomía, lo que puede deberse a la capacidad de realizar resecciones mayores (24). En esta misma línea, aunque la oncoplastia permite la resección con márgenes libres amplios, podría complicar el manejo de un resultado positivo de estos debido al desplazamiento de los colgajos glandulares. Por ello, es altamente recomendable el análisis intraoperatorio de la pieza tumoral y el marcado del lecho tumoral con clips metálicos que ayuden a planificar la radioterapia. En caso de márgenes positivos, la reescisión es una alternativa, pero también puede estar indicada la realización de una mastectomía completa. La necesidad de mastectomía tras cirugía oncoplástica se estima entre el 5 y el 15 % de los casos, principalmente asociada a tumores mayores de 4 cm (25,26).

La demora en la aplicación de la terapia adyuvante es el factor principal a considerar a la hora de evaluar las complicaciones de la cirugía mamoplástica. La mayor parte de estas complicaciones se producen antes del inicio de la terapia adyuvante. La edad, el índice de masa corporal, el tamaño de la tumorectomía y el consumo de tabaco son los principales predictores que se relacionan con la demora. Hillberg y cols., en una serie de 150 pacientes en la que se estudió el riesgo de retraso en la aplicación de la radioterapia adyuvante tras someterse a una cirugía mamoplás-

sica, encontraron una tasa de complicaciones del 37,5 % y de cirugía secundaria del 6,6 % lo que asoció el retraso en la radioterapia adyuvante en el 8,2 % de las pacientes (27). Sin embargo, en ausencia de complicaciones, Klit y cols., en una serie de 1798 pacientes subsidiarias de quimioterapia adyuvante tras intervenir de mastectomía, tumorectomía o cirugía mamoplástica, no encontraron diferencias en la demora para la administración de quimioterapia adyuvante entre los tres grupos (28).

Por último, hemos comentado cómo la cirugía mamoplástica ofrece buenos resultados estéticos, lo que tiene un efecto sobre la calidad de vida percibida por la paciente. En torno al 30 % de las pacientes intervenidas con cirugía conservadora de mama sin mamoplastia pueden presentar deformidades residuales (24). Esto puede deberse a factores como la edad, el índice de masa corporal, la localización medial y central del tumor o el tamaño tumoral, así como al tipo de terapia adyuvante utilizada. En estas situaciones, la cirugía mamoplástica puede ofrecer resultados con gran satisfacción de las pacientes (29).

Por otra parte, deben adecuarse las expectativas de las pacientes, que en ocasiones comparan el resultado final con su situación preoperatoria o con determinados ideales estéticos. En un metaanálisis publicado por Losken y cols. se estudiaron los resultados estéticos de la cirugía conservadora aislada y la cirugía mamoplástica en 3165 pacientes, en los que existía un grado de satisfacción del 82 % en la primera respecto al 89 % en la segunda. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Los principales factores relacionados con la insatisfacción de las pacientes fueron la presencia de complicaciones posoperatorias y la asimetría mamaria. Aunque la satisfacción no se estratificó entre las distintas técnicas mamoplásticas, las mujeres con hipertrofia mamaria subsidiarias de patrones de reducción mostraron el mayor índice de satisfacción (24).

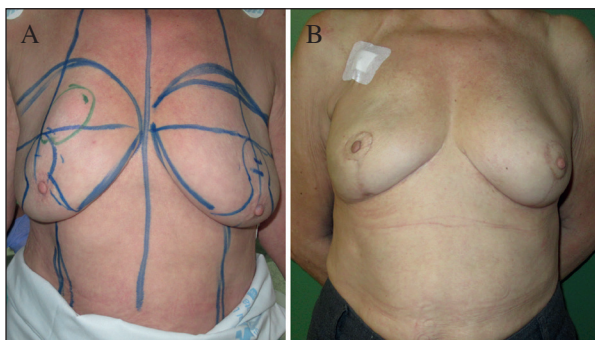


Fig. 11. Caso ilustrativo de tumorectomía superior y mamoplastia de pedículo inferior con cierre con patrón de reducción de Wise. En este caso se ha realizado una tumorectomía superior derecha y el propio patrón de reducción se ha utilizado para rellenar el defecto creado. A. Diseño preoperatorio. El semicírculo superior en azul se desepiteliza y sirve para rellenar el defecto de la tumorectomía (en verde). B. Resultado a largo plazo.

CONCLUSIONES

Gracias a su seguridad oncológica, la cirugía mamoplástica u oncoplástica ha ido ganando terreno respecto a las técnicas radicales de resección mamaria, proporcionando una menor morbilidad quirúrgica, mejores resultados estéticos y una alta satisfacción de las pacientes. Estas técnicas no están exentas de complicaciones. Su uso está ampliamente justificado por el beneficio estético y la satisfacción percibida.

Conflicto de intereses: no hay fuentes de financiación que requieran reconocimiento. Los autores no tienen relaciones financieras o personales con otras personas u organizaciones que puedan influir (sesgar) este trabajo de manera inapropiada. Los autores no tienen intereses financieros en ninguno de los productos mencionados en este trabajo.

CORRESPONDENCIA:

Luis Landín
 Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora
 Hospital Universitario La Paz
 Paseo de la Castellana, 261
 28046 Madrid
 e-mail: landinsurgery@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397(10286):1750-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3
- Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010;4(3):192-208. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.004
- Oliver Goldaracena JM. Ultrasound-guided interventional procedures in breast imaging. *Radiologia (Engl Ed)* 2022;64(1):76-88. DOI: 10.1016/j.rxeng.2021.09.006
- Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35(1):32-8. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00301-3
- De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3247-58. DOI: 10.1245/s10434-016-5313-1
- Hayes MK. Update on Preoperative Breast Localization. *Radiol Clin North Am* 2017;55(3):591-603. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.012
- Camps Herrero J. Breast magnetic resonance imaging: state of the art and clinical applications. *Radiología* 2011;53(1):27-38. DOI: 10.1016/j.rx.2010.08.009
- Laws A, Brar MS, Bouchard-Fortier A, Leong B, Quan ML. Intraoperative Margin Assessment in Wire-Localized Breast-Conserving Surgery for Invasive Cancer: A Population-Level Comparison of Techniques. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3290-6. DOI: 10.1245/s10434-016-5401-2
- Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(6):578-82. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.005
- Lagendijk M, Vos EL, Koning AHJ, Hunink MGM, Pignol JP, Corten EML, et al. Tumor-volume to breast-volume RAtio for improving COSmetic results in breast cancer patients (TURACOS); a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017;17(1):336. DOI: 10.1186/s12885-017-3280-y
- Macmillan RD, McCulley SJ. Oncoplastic Breast Surgery: What, When and for Whom? *Curr Breast Cancer Rep* 2016;8:112-7. DOI: 10.1007/s12609-016-0212-9
- Regnault P. Breast ptosis. Definition and treatment. *Clin Plast Surg* 1976;3(2):193-203.
- Mitchell SD. A step-by-step oncoplastic breast conservation surgical atlas of reproducible dissection techniques and anatomically ideal incision placement. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):505-16. DOI: 10.1007/s10549-017-4344-z
- Weber WP, Soysal SD, Fulco I, Barandun M, Babst D, Kalbermatten D, et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1236-43. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.006
- Weber WP, Soysal SD, El-Tamer M, Sacchini V, Knauer M, Tausch C, et al. First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):139-49. DOI: 10.1007/s10549-017-4314-5
- Chirappapha P, Kongdan Y, Vassanasiri W, Ratchaworapong K, Sukarayothin T, Sapsamutchai C, et al. Oncoplastic technique in breast conservative surgery for locally advanced breast cancer. *Gland Surg* 2014;3(1):22-7. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.01.01
- Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69(11):2849-52. DOI: 10.1002/1097-0142(19920601)69:11<2849:aid-cn-cr2820691134>3.0.co;2-p
- Piñero Madrona A. Surgical treatment of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(Suppl.1):21-4. DOI: 10.1007/s10549-010-1038-1
- Toyoda Y, Fu RH, Li L, Otterburn DM, Rohde CH. Smoking as an Independent Risk Factor for Postoperative Complications in Plastic Surgical Procedures: A Propensity Score-Matched Analysis of 36,454 Patients from the NSQIP Database from 2005 to 2014. *Plast Reconstr Surg* 2018;141(1):226-36. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003963
- Oberhauser I, Zeindler J, Ritter M, Levy J, Montagna G, Mechera R, et al. Impact of Oncoplastic Breast Surgery on Rate of Complications, Time to Adjuvant Treatment, and Risk of Recurrence. *Breast Care (Basel)* 2021;16(5):452-60. DOI: 10.1159/000511728
- Peled AW, Sbitany H, Foster RD, Esserman LJ. Oncoplastic mammoplasty as a strategy for reducing reconstructive complications associated with postmastectomy radiation therapy. *Breast J* 2014;20(3):302-7. DOI: 10.1111/tbj.12257
- Brown CA, Mercury OA, Hart AM, Carlson GW, Losken A. Secondary Surgeries After Oncoplastic Reduction Mammoplasty. *Ann Plast Surg* 2021;87(6):628-32. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002872
- Piper ML, Esserman LJ, Sbitany H, Peled AW. Outcomes Following Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Systematic Review. *Ann Plast Surg* 2016;76(Suppl.3):S222-6. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000720
- Losken A, Dugal CS, Styblo TM, Carlson GW. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg* 2014;72(2):145-9. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182605598
- Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. *Ann Surg Oncol* 2015;22(10):3363-8. DOI: 10.1245/s10434-015-4738-2
- Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast* 2017;32:179-85. DOI: 10.1016/j.breast.2017.02.006
- Hillberg NS, Meesters-Caberg MAJ, Beugels J, Winkens B, Vissers YLJ, van Mulken TJM. Delay of adjuvant radiotherapy due to postoperative complications after oncoplastic breast conserving surgery. *Breast* 2018;39:110-6. DOI: 10.1016/j.breast.2018.04.005
- Klit A, Tvedskov TF, Kroman N, Elberg JJ, Ejlersten B, Henriksen TF. Oncoplastic breast surgery does not delay the onset of adjuvant chemotherapy: a population-based study. *Acta Oncol* 2017;56(5):719-23. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1281437
- Santos G, Urban C, Edelweiss MI, Zucca-Matthes G, de Oliveira VM, Arana GH, et al. Long-Term Comparison of Aesthetical Outcomes After Oncoplastic Surgery and Lumpectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2500-8. DOI: 10.1245/s10434-014-4301-6

Calidad de vida en supervivientes de cáncer de mama inicial

FRANCISCO GIL, MARÍA LLERAS DE FRUTOS, ANNA CASELLAS-GRAU

Observatorio de Atención Psicosocial en Cáncer. Servicio de Psicooncología. Observatorio de Atención Psicosocial en Cáncer. Instituto Catalán de Oncología-Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

En nuestra práctica clínica es habitual que, tras finalizar el tratamiento e iniciar el periodo de seguimiento, las pacientes esperen guías, recomendaciones y atención a las secuelas físicas y psicológicas que padecen. Esta necesidad es la que está promoviendo programas de transición desde el tratamiento al cuidado. En la presente revisión, señalamos cuáles son estas necesidades o secuelas y las intervenciones o programas que se han desarrollado para este fin.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Transición. Supervivencia. Programas. Seguimiento. Calidad de vida.

ABSTRACT

In our clinical practice, it is usual that after finishing the treatment and starting the follow-up period, patients wait for guidelines, recommendations and attention to the physical and psychological sequelae they suffer. This need is what is promoting transition programs from treatment to care. In this review, we point out what these needs or sequelae are, and the interventions or programs that have been developed for this purpose.

KEYWORDS: Cancer. Transition. Survival. Programs. Follow-up. Quality of life.

INTRODUCCIÓN

En general, las mejoras en la detección precoz y en el tratamiento de algunos de los cánceres más comunes han resultado en una mejora de la supervivencia en muchos países, lo que ha conducido a la comunidad asistencial y científica a reforzar el foco sobre esta fase de la enfermedad (1,2). Este mayor enfoque a la fase de supervivencia ha dado a conocer que entre el 35 % y el 38 % de pacientes con cáncer desarrollan unos niveles de malestar emocional significativo a lo largo de la enfermedad, lo que puede producir interferencias con su funcionamiento diario y comprometer su calidad de vida (3). Focalizarnos en el cuidado integral de la persona, desde el diagnóstico hasta la supervivencia, incluyendo factores psicosociales, es clave para proporcionar un cuidado de calidad (4,5).

La transición de paciente a superviviente puede tener un papel relevante en la calidad de vida de las supervivientes de cáncer mama, por lo que una atención específica es necesaria para ayudar a estas pacientes a reanudar sus vidas y mejorar su calidad de vida (6). La calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama supervivientes ha surgido como un importante problema de salud (7).

CALIDAD DE VIDA EN MUJERES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA

Los principales factores que afectan a la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama después de completar el tratamiento oncológico incluyen síntomas físicos y psicológicos (8) y de apoyo social (9-11).

De hecho, muchas pacientes con cáncer de mama experimentan trastornos físicos y psicológicos, síntomas que incluyen depresión, ansiedad, afectación de la imagen corporal, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, dolor y fatiga. A medida que aumenta el malestar emocional por la experiencia de los síntomas, disminuye el funcionamiento físico y social. Asimismo, se produce una disminución general de la calidad de vida. Y es que los síntomas físicos y psicológicos que experimentan las pacientes con cáncer de mama se controlan durante todo el periodo de tratamiento, pero estos síntomas pueden persistir durante años incluso después de finalizarlo, lo que dificulta el regreso de las pacientes a la vida normal (8).

Algunos estudios reportan información sobre el eventual efecto modulador de algunas variables de tipo sociodemográfico que pueden conllevar una mayor calidad de vida. Por su parte, Protesoni y Grille (2021) (12) no encontraron una relación significativa entre la calidad de vida de las pacientes y su edad, el nivel educativo, el lugar de residencia o las creencias espirituales. Por el contrario, Lashbrook y cols. (2018) (4), en su revisión de la literatura, resaltan la importancia de las creencias religiosas y de la espiritualidad como factores importantes al preservar la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama. También Kroenke y cols. (2013) (13) hallaron que las supervivientes de cáncer de mama de entre 30 y 40 años de edad gozaban de menos calidad de vida que las de 50-60 años. De hecho, una menor edad en el momento del diagnóstico tiene una tendencia de ser un predictor de mayor vulnerabilidad emocional, incluso después de los tratamientos activos (5,14). El nivel educativo de las mujeres supervivientes de cáncer de mama también se ha estudiado como una variable moduladora de la calidad de vida. En concreto, aunque algunos estudios no encontraron relación entre estas variables, como el de Protesoni y Grille (2021) (12) o el de Goula y cols. (2020) (15), la literatura tiende a apuntar que existe una relación directa entre ellas (11). Así, el mayor nivel educativo facilita a las mujeres el acceso a información, a encontrar más estrategias de control de la enfermedad, a desarrollar relaciones personales más positivas y a aceptar mejor el apoyo de su entorno, lo que resulta en una mejor calidad de vida.

En relación al estado marital de las mujeres, la literatura apunta a que las mujeres que no están casadas o no viven en pareja tienden a mostrar unos niveles más bajos de calidad de vida en comparación con las mujeres casadas o emparejadas (16). Esta asociación parece que está relacionada con el apoyo social percibido, que es mayor en mujeres casadas o con pareja y que, en su caso, mejora su calidad de vida (17). De hecho, distintos estudios destacan el papel positivo de un mayor apoyo social en promover una mayor calidad de vida (9,10,18,19). Parece que, al percibir mayor apoyo social, las pacientes con cáncer de mama afrontan

más activamente los problemas de salud y desarrollan una visión más positiva de la vida y una mejor autoestima (10,11). Otra variable que fomenta una mayor percepción de apoyo social es la situación laboral de la mujer: aquellas mujeres que vuelven a trabajar durante los cinco primeros años de supervivencia de la enfermedad tienden a manifestar una mayor calidad de vida que aquellas mujeres que siguen sin un empleo o están jubiladas (20). Es así si perciben un mayor apoyo social y mantienen un sentimiento de empoderamiento e independencia personal (15). A su vez, un mayor apoyo social percibido resulta en el desarrollo de crecimiento postraumático para mejorar el bienestar de la mujer y menor miedo a la recidiva (4). Además, un mayor bienestar contribuye a una menor sintomatología depresiva, menos problemas para dormir y, a su vez, menos fatiga (18). Las supervivientes de cáncer de mama deben controlar continuamente su salud para prevenir las complicaciones del tratamiento del cáncer y la recurrencia. El sentimiento de autoeficacia les permite hacer frente activamente a los problemas de salud derivados de la enfermedad y a participar en conductas saludables de autocuidado (9,10).

El grado de gravedad del cáncer de mama es una variable predisponente a una peor calidad de vida de las mujeres supervivientes de cáncer de mama, probablemente por su mayor temor a una recidiva, así como a un tratamiento oncológico previo más agresivo (5). Por otra parte, el tiempo desde el diagnóstico no parece ser una variable influyente en la calidad de vida, según el estudio de Chapman y cols. (2019) (5), pero estos resultados contradicen la mayoría de la literatura, que apunta a una mayor calidad de vida cuanto más tiempo haya pasado desde el diagnóstico (21). También, el hecho de haber sido tratada con quimioterapia da lugar a que las pacientes reporten menos actividad, fatiga, mayor necesidad para dormir, mayor disfunción sexual y dolor persistente (21).

SECUELAS FÍSICAS Y PSICOLÓGICAS EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA

El abordaje del cáncer de mama incorpora los últimos avances en el tratamiento biomédico, pero es necesario incluir la atención a los aspectos de calidad de vida y psicosociales, principalmente en la transición del tratamiento al seguimiento (supervivencia).

Acudir a una revisión médica u obtener unos resultados puede producir tanto alivio como angustia. Es muy importante que la paciente disponga de un equipo de salud integrado, médico y psicooncológico, a quienes pueda consultar cómo detectar y mejorar las secuelas físicas y emocionales, en la transición del tratamiento al cuidado, en esta etapa de supervivencia inicial.

SECUELAS FÍSICAS

Diversos estudios informan de las secuelas tras el tratamiento (Tabla I). La edad avanzada y el nivel educativo afectan a la calidad de vida tras el tratamiento. Tras el periodo en el que se ha recibido el tratamiento oncoespecífico y entrar en el periodo de seguimiento y de cuidado, sentirse física y emocionalmente bien está asociado con una mejor calidad de vida y la presencia de menos síntomas. Asimismo, sentirse esperanzada y tener una propuesta de vida se hallan relacionados con un mayor sentimiento de felicidad. Por ello, establecer objetivos de vida con la paciente superviviente podría mejorar su calidad de vida durante el periodo de seguimiento.

Por el contrario, un gran número de supervivientes de cáncer reportan dolor persistente, especialmente durante los primeros años después de finalizar el tratamiento (22), lo que disminuye su calidad de vida. También la pérdida de la fuerza física y muscular, la artralgia y la disminución de la capacidad cardiorrespiratoria han sido reportadas por distintos estudios como efectos laterales de los tratamientos oncológicos, que se alargan incluso después de su compleción (22-26). De hecho,

la fatiga es uno de los síntomas con más impacto sobre la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama, y aunque tiende a menguar a lo largo de los años tras la finalización de los tratamientos oncológicos, se recomienda una monitorización y un tratamiento específicos, dada su coocurrencia con problemas psicológicos, cognitivos, físicos y de funcionamiento global (22).

A su vez, las mujeres que han sido tratadas de cáncer de mama expresan algunos problemas de funcionamiento específicos de su sexo relacionados con los trastornos de tipo menopáusico, especialmente los problemas sexuales y los sofocos (22,27,28).

Junto con estas secuelas físicas, los déficits cognitivos parecen ser unos de los mayores retos para las mujeres supervivientes de cáncer de mama. En concreto, los estudios reportan quejas de las pacientes en relación con problemas mnemónicos y problemas atencionales (22). Parece que tales problemas cognitivos podrían ser inducidos por la toxicidad generada por parte del tratamiento de quimioterapia, como la polineuropatía, que puede provocar alteraciones del equilibrio y de la marcha, lo que aumenta el riesgo de caídas, hormigueos, dolor o supone la pérdida de la motricidad fina, lo que dificulta las actividades diarias o de ocio (22).

TABLA I.
SECUELAS FÍSICAS Y PSICOLÓGICAS EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA

<i>Autores</i>	<i>Participantes</i>	<i>Medidas</i>	<i>Resultados</i>
Kang y cols. 2017 (56)	283 supervivientes (< 50 años al diagnóstico)	Calidad de vida y felicidad dos años después del diagnóstico	14,5 %, 43,8 %, 32,5 % y 2,1 % responden estar muy feliz, feliz, neutral y no feliz en absoluto, respectivamente. Las supervivientes felices señalan presentan una mejor calidad de vida (67,6 frente al 49,6, $p < 0,01$) y menos síntomas. Comparadas con las supervivientes no felices, las felices sienten una mayor certidumbre sobre el futuro (27,2 % frente al 11,9 %, $p < ,01$), una fuerte propuesta de vida (22,4 % frente al 9,3 %, $p < ,01$), y se sienten esperanzadas (36,4 % frente al 8,5 %, $p < 0,01$)
Bloom y cols. 2004 (31)	185 mujeres supervivientes	Calidad de vida (síntomas físicos, psicológicos, sociales y espirituales)	Cinco años después del diagnóstico, el 92 % señala que su salud es buena o excelente y solo un 10 % informa de que su salud ha empeorado
Mehnert y cols. 2008 (32)	1083 supervivientes (media de 47 meses desde el diagnóstico)	Calidad de vida, ansiedad, depresión y estrés postraumático	38 % y 22 % presentan de moderada a alta ansiedad y depresión, respectivamente, 12 % con diagnóstico de trastorno de estrés postraumático
Alonso- Moreno J y cols. 2020 (57)	1078 supervivientes (7 años de seguimiento)	Calidad de vida (componentes físicos y mentales)	Predictores de mala calidad de vida fueron un bajo nivel educativo y edad avanzada

SECUELAS PSICOLÓGICAS

Uno de los predictores de malestar emocional (*distress*) en las pacientes es su reciente transición a la supervivencia (29,30). No obstante, transcurridos 5 años desde el diagnóstico, las pacientes señalaron que su salud es buena o excelente (31). Sin embargo, una alta proporción de pacientes presenta altos niveles de ansiedad, depresión y sintomatología de estrés postraumático, y estas personas necesitan que sus profesionales de referencia les informen sobre los recursos de salud mental de su centro o de su comunidad (32,33) (Tabla I).

MEJORAR LA VIDA DIARIA

Los tratamientos de cáncer de mama pueden fallar en el abordaje de los aspectos psicosociales y de calidad de vida asociados a la transición a la supervivencia, tanto en mujeres como en hombres (estigmatización social) (34-36). Sin embargo, diversas publicaciones señalan el beneficio en la calidad de vida (físico, emocional y sexual) durante el seguimiento de las supervivientes que reciben atención a través de programas de transición de tratamiento a cuidado (Tabla II).

Prestar atención a ciertos signos fundamentales y promover conductas favorables al autocuidado individualizado pueden prevenir la necesidad de realizar atención específica por parte de especialistas en salud mental.

ESTABLECER UNA ESTRUCTURA DIARIA SANA (NORMALIZAR)

La transición desde el tratamiento oncoespecífico al seguimiento (fase de cuidado) requiere de una distribución equilibrada de trabajo, de actividad y de ocio.

Esta normalización ayuda a centralizar la atención en los aspectos relevantes de la vida de la paciente. Una estructura de vida estable pero no rígida puede ayudar a concentrarse y a prestar menor atención a las secuelas, acabado el tratamiento, y a reducir el miedo a una recaída.

Esta estructura diaria debería incluir un tiempo para acostarse y levantarse, reflexionar y relajarse, una dieta sana, tiempo para las relaciones sociales, ejercicio físico y actividades de ocio, además de las revisiones médicas, o alguna de las anteriores. Es importante ser amable y tener comprensión ante las limitaciones y las dificultades que se presentan y que pueden entorpecer o enlenteecer la recuperación. El camino es individual.

La vuelta al trabajo y el desarrollo de hábitos de trabajo saludables pueden ser importantes, ya pueden proporcionar empoderamiento, apoyo social y sentimiento de competencia. Promueven la capacidad de concentrarse, de organizar el propio trabajo y equilibrar el trabajo con otras prioridades vitales. En ocasiones, el sentimiento de incapacidad y la autopercepción negativa pueden conllevar un aumento del malestar emocional y un agravamiento de otros síntomas físicos o psicológicos.

MEJORAR EL SUEÑO

Las personas supervivientes de cáncer de mama pueden sufrir periodos con alteraciones del sueño durante el tratamiento oncoespecífico y después. Los problemas de sueño también son de los problemas más recurrentes entre las supervivientes de cáncer de mama, que parecen correlacionarse con los problemas de tipo cognitivo y con mayor ansiedad y fatiga (22,37,38).

Cuanto más grave sea la alteración del sueño, mayor agotamiento físico y emocional, lo que puede llevar a una mayor dificultad para realizar las actividades diarias

TABLA II.
PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN DE TRANSICIÓN DESDE EL TRATAMIENTO ONCOESPECÍFICO AL CUIDADO (SEGUIMIENTO)

<i>Autor/es</i>	<i>Participantes</i>	<i>Medidas</i>	<i>Intervención</i>	<i>Resultados</i>
Dow Meneses y cols. 2007 (54)	256 supervivientes de cáncer de mama (durante el primer año de supervivencia)	Calidad de vida (física, psicológica, social y espiritual)	Intervención psicoeducativa (educación y soporte)	El programa fue efectivo en la mejora de la calidad de vida a lo largo del seguimiento (6 meses) en comparación al grupo control
Vardy y cols. 2021 (55)	206 supervivientes (cáncer colorrectal, de mama, digestivo, de pulmón y otros)	Calidad de vida, ejercicio físico, peso, malestar emocional y síntomas físicos	Programa para supervivientes (control del ejercicio físico, dieta, tabaco, alcohol y secuelas físicas y psicológicas del tratamiento)	Incremento del ejercicio físico y control del peso, mejora en malestar emocional y secuelas físicas (dolor y cansancio)

y a ser más vulnerable a un agravamiento de otra sintomatología. Aunque en la mayoría de los casos los problemas para conciliar o para mantener el sueño se deben a una alteración en su patrón, no debería descartarse el carácter traumático que tiene la experiencia del cáncer, por lo que pueden presentarse síntomas postraumáticos como la preocupación o la rumiación ansiosa, los despertares nocturnos o la reexperimentación en forma de pesadillas.

Las pautas de higiene del sueño mejoran la calidad del sueño. Estas recomendaciones o pautas conductuales en muchas ocasiones pueden ayudar a evitar el consumo de benzodicepinas para dormir.

AUTOCUIDADO Y EJERCICIO FÍSICO

Tras haber recibido una mastectomía y un tratamiento oncológico neoadyuvante o adyuvante, se requiere de un trabajo de autocuidado y una aceptación de los cambios. En ocasiones, las supervivientes tienden a evitar mostrarse desnudas o el reinicio de sus relaciones íntimas o afectivo-sexuales. En algunas pacientes aparecen sentimientos de vergüenza o de rechazo hacia sí mismas.

El ejercicio físico puede ayudar en los tres puntos de la enfermedad: en la incidencia, en la mortalidad y en la mejora de la calidad de vida de las supervivientes (39). Entendemos por *ejercicio físico* en pacientes supervivientes aquella actividad física planificada y orientada a mejorar la salud y que se realiza de forma habitual. Es recomendable realizar ejercicio físico diario adaptado a su capacidad física tras el tratamiento, así como disponer de tiempo libre y para la relajación todos los días de manera estructurada, de 30 minutos a una hora diaria. El ejercicio físico que se recomienda realizar durante y después del tratamiento se denomina *ejercicio oncológico*. Ejercicio oncológico es aquel realizado de forma habitual, planificado y supervisado por un especialista en el ámbito del cáncer y adaptado a las necesidades de la paciente con el fin de prevenir, reducir o eliminar los efectos secundarios de algunos tratamientos (pérdida de masa muscular, aumento de masa grasa, osteopenia/osteoporosis, reducción de la capacidad física, daños cardíacos, reducción de la fuerza del miembro superior y limitación funcional, linfedema, fatiga crónica, neuropatías periféricas, dificultad respiratoria o capacidad ventilatoria reducida, mareos o pérdidas del equilibrio, niveles bajos de estrógenos y dolor), incluyendo ejercicios de resistencia, tonificación, movimientos articulares y estiramientos, entre otros (40). Los programas que incluyen ejercicio físico, educación y apoyo muestran una mejora en la calidad de vida de las pacientes y se recomiendan durante el tratamiento y en los planes de cuidado en la etapa temprana de supervivencia (41,42).

DESARROLLAR HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN SALUDABLES

Es recomendable que la paciente pueda disponer de tratamiento nutricional especializado, si es necesario. Debe haber un referente que pueda proporcionar consejos básicos de nutrición, formas de cocinar y ayuda para una planificación sana de las comidas. Todo ello favorecerá la normalización de la dieta, lo que mejora síntomas como la astenia o el rechazo a algunos tipos de alimentos tras el tratamiento oncoespecífico.

El American Institute for Cancer Research (AICR) y la International Agency for Research in Cancer (IARC) proponen diferentes pautas como medidas de prevención de cáncer y mejoría en la adaptación a las secuelas, pero se recomienda individualizar las recomendaciones.

VOLVER A LA CALMA: TIEMPO LIBRE Y RELAJACIÓN

El proceso oncológico vivido y sus secuelas pueden dificultar encontrar la calma y retomar las actividades sociales y de ocio. Es importante tener en cuenta el nivel de energía de cara a planificar las actividades durante el tiempo libre.

ATENCIÓN PSICOLÓGICA A LA SUPERVIVIENTE DE CÁNCER DE MAMA

El nivel de malestar psicológico en todas las etapas y transiciones es crucial en la evolución de la propia enfermedad, ya que incluso llega a aumentar el tiempo de supervivencia o a reducir la mortalidad (43,44). En la fase de la supervivencia puede mantenerse o iniciarse un importante malestar emocional en un número elevado de pacientes (30-40 %) (43). Por este motivo, las personas con estrés elevado y malestar emocional sostenido en esta etapa pueden tener una peor calidad de vida, pobre autocuidado, peor adherencia a los tratamientos oncohematológicos posteriores u otros problemas adaptativos y afectivos (45). A pesar de ello, no son muchos los estudios de atención psicosocial y psicooncológica que se centran en este momento concreto del proceso oncológico (19).

Una importante mayoría de supervivientes de cáncer pueden adaptarse a estas fases, física y emocionalmente, sin intervención de profesionales de la salud mental, mediante sus propias capacidades y estrategias de afrontamiento o a través del apoyo de sus familiares, amistades y profesionales de la salud (red de apoyo básica, con las recomendaciones comentadas en el apartado anterior). Sin embargo, son aquellas personas más afectadas psicológicamente y en las que se generan mayores problemáticas que afectan a la calidad de vida global las que serían tributarias de intervenciones psicooncológicas específicas (46,47). En estos casos, el tratamiento psicológico especializado temprano puede mejorar la adaptación y la calidad de vida (19,47,48),

lo que también repercute en el tiempo de supervivencia (43,44,49). Las intervenciones psicooncológicas tienen efectos positivos mantenidos en la reducción del malestar emocional y de los síntomas de estrés postraumático, de la ansiedad, de la depresión y del miedo a la recaída, así como en la mejora de la calidad de vida asociada con la salud y el estatus de salud general, además de en el tiempo libre de enfermedad (46,48,49).

La investigación clínica en psicoterapia desarrollada para supervivientes de cáncer se ha centrado generalmente en disminuir el sufrimiento emocional reactivo al proceso de enfermedad (48). La literatura relaciona el mantenimiento del estrés con cambios neuroendocrinos y la afectación del sistema inmune, que pueden repercutir en la calidad de vida y favorecer la progresión del cáncer (50). Por este motivo, aquellas acciones relacionadas con reducir el estrés y el malestar de la supervivencia son las que más evidencia han mostrado en mejorar la calidad de vida global de las personas, como las intervenciones de relajación, las que ayudan a gestionar las emociones que generan malestar o las que promueven el apoyo social. Durante las últimas décadas ha aumentado el interés científico también sobre los aspectos de funcionamiento psicológico positivo que también aparecen como resultado de una experiencia como el cáncer y en cómo favorecerlos facilita la adaptación a la enfermedad. Por ejemplo, en el contexto de supervivencia, la psicoterapia positiva (49) o la psicoterapia basada en el sentido (51) han mostrado su eficacia.

Por desgracia, en la actualidad, el acceso a un tratamiento psicooncológico de calidad en absoluto es universal en nuestro país. Concurren diferentes razones por las que se mantienen estas dificultades de asistencia, como los escasos recursos disponibles, el difícil y limitado acceso o la dificultad para la detección temprana de esas necesidades. Una fórmula para generar mayor oportunidad de acceso a un tratamiento psicológico de calidad es realizarlo de forma grupal.

A pesar de que los grupos moderados o conducidos por profesionales se hayan multiplicado en las últimas décadas, los primeros en aparecer fueron los grupos de autoayuda y apoyo mutuo entre pacientes con cáncer, alrededor de los años cuarenta o cincuenta del siglo pasado. Los grupos de terapia vinieron después, inicialmente muy estructurados y centrados en transmitir información y posteriormente, más exploratorios a nivel interpersonal y más emocionales (52). A principios de los ochenta del siglo pasado la psicoterapia de grupo para pacientes con diagnósticos oncológicos recibió mayor apoyo institucional y demostró su efectividad. Los muchos beneficios encontrados servían de catalizadores para una mejor calidad de vida, que repercutía incluso en el tiempo de supervivencia de las personas participantes (52).

Por el mismo motivo por el que aparecieron los grupos de autoayuda presenciales (la necesidad de las personas con diagnóstico de cáncer de encontrarse

y de compartir su experiencia), la aparición de Internet y la posibilidad de entrar en contacto con personas mucho más allá de su propio territorio ha supuesto una revolución. La mayor accesibilidad y generalización del uso de las nuevas tecnologías a partir de la década de los noventa del siglo xx ha generado que el número de personas que utilizan Internet en relación a temas de salud aumente (Lleras y cols., 2019).

En pacientes con diagnósticos oncológicos, los primeros grupos *online* en aparecer también fueron los de autoayuda (en formato de comunicación asincrónica escrita) (53). Posteriormente, el uso de las tecnologías ha supuesto una vía de acceso a tratamientos psicooncológicos de calidad, creados o moderados por profesionales de la psicología, lo que ha reducido algunas dificultades de la presencialidad previa, como las relacionadas con el efecto de los tratamientos médicos que impiden la asistencia regular al hospital, problemas socioeconómicos, de reinserción laboral, de situaciones familiares u otras dificultades de conciliación. Es por eso que el uso de Internet, espontáneo o guiado por profesionales de la psicología, tiene un impacto generalmente positivo en la persona que lo realiza. Favorece el conocimiento sobre la enfermedad, la calidad de vida, el bienestar psicológico, la percepción de apoyo social, el autocuidado y otras conductas relacionadas con la salud y el proceso de toma de decisiones (53).

Podemos concluir que aquellas intervenciones psicooncológicas que abordan el malestar emocional, reducen el estrés mantenido y promueven el crecimiento postraumático tienen importantes beneficios en la calidad de vida de las supervivientes y en el progreso de su enfermedad. Esto sucede en cualquiera de las modalidades (individual, grupal, presencial u *online*) de los tratamientos revisados, es decir, aquellos con suficiente evidencia empírica.

CONCLUSIONES

Las mujeres supervivientes de cáncer de mama informan de necesidades no cubiertas, mejoras en la atención a las secuelas físicas y psicológicas, y guías para cambios en su estilo de vida (ejercicio físico, nutrición y manejo del estrés) (41). Esta ha sido la razón que ha impulsado el desarrollo de programas de transición desde el tratamiento al cuidado (seguimiento).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

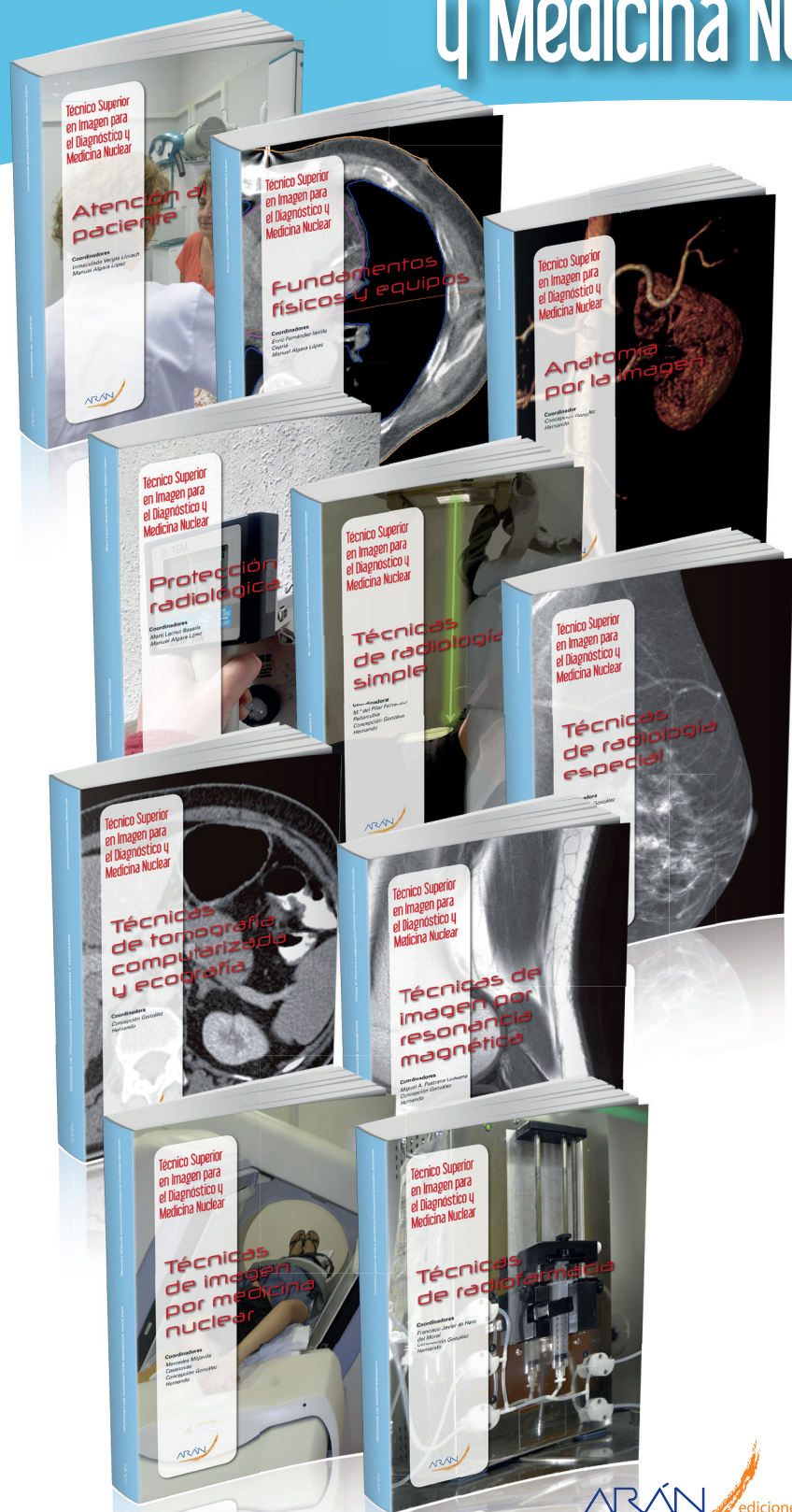
Francisco Gil
Servicio de Psicooncología
Observatorio de Atención Psicosocial en Cáncer
Instituto Catalán de Oncología-Hospitalet
Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: fgil@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Hemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33.
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2022). Cáncer de mama [acceso: 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/>
3. Adler NE, Page AEK. *Cancer for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. Washington, DC: The National Academy Press; 2018.
4. Lashbrook MP, Valery PC, Knott V, Kirshbaum MN, Bernardes CM. Coping strategies used by breast, prostate, and colorectal cancer survivors. A literature review. *Cancer Nurs* 2018;41:23-39.
5. Chapman B, Helmrath S, Derakshan N. Perceived cognitive functioning and its influence on emotional vulnerability in breast cancer. *Health Psychol Open* 5019;6:2055102919871661.
6. Garofalo JP, Choppala S, Hamann HA, Gjerde J. Uncertainty during the transition from cancer patient to survivor. *Cancer Nurs* 2019;32:E8-14.
7. Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. *Lancet Oncol* 2017;18:e19-29.
8. Park JH, Jung YS, Jung YM, Bae SH. The role of depression in the relationship between cognitive decline and quality of life among breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2019;27:2707-14.
9. Fong AJ, Scarapicchia TMF, McDonough MH, Wrosch C, Sabiston CM. Changes in social support predict emotional well-being in breast cancer survivors. *Psycho-Oncol* 2017;26:664-81.
10. Lee JH, Kim HY. Symptom distress and coping in young Korean breast cancer survivors: the mediating effects of social support and resilience. *J Korean Acad Nurs* 2018;48:241-53.
11. Ozdemir D, Tas Arslan F. An investigation of the relationship between social support and coping with stress in women with breast cancer. *Psycho-Oncol* 2018;27:2214-9.
12. Protesoni AL, Grille S. Variables predictivas de calidad de vida en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología* 2021;18:261-75.
13. Kroenke CH, Dwan ML, Neugut AI, Ergas IJ, Wright JD, Caan BH, et al. Social networks, social support mechanisms, and quality of life after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:515-27.
14. Levkovich I, Cohen M, Alon S, Kuchuk I, Nissenbaum B, Evron E, et al. Symptom cluster of emotional distress, fatigue and cognitive difficulties among young and older breast cancer survivors: The mediating role of subjective stress. *J Geriatr Oncol* 2018;9(5):469-75.
15. Goula I, Alikari V, Charalampous G, Tzavella F, Zyga S, Tsironi M, et al. Social support and quality of life in Greek women with breast cancer during chemotherapy and two years later. *Health Psychol Report* 2020;8:97-106.
16. Martínez ME, Unkart JT, Tao L, Kroenke CH, Schwab R, Komenaka I, et al. Prognostic significance of marital status in breast cancer survival: A population-based study. *PLoS One* 2017;12(5):e0175515.
17. Salim NF, Borhani F, Pour MB, Khabazkhoob M. Correlation between perceived social support and resilience in the family of patients with cancer. *J Res Med Dent Sci* 2019;7:158-62.
18. Moreno PI, Dooley LN, Bower JE. Unique associations of eudaimonic and hedonic wellbeing with psychosocial adjustment in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol* 2018;36(5):649-57.
19. Park JH, Jung YS, Kim JY, Bae SH. Determinants of quality of life in women immediately following the completion of primary treatment of breast cancer: A cross-sectional study. *PLoS One* 2021;16(10):e0258447.
20. Tamminga SJ, Jansen LP, Frings-Dresen MHW, de Boer AGEM. Long-term employment status and quality of life after cancer: A longitudinal prospective cohort study from diagnosis up to and including 5 years post diagnosis. *Work* 2020;66(4):901-7.
21. Kirca K, Kutlutürkan S. Symptoms Experience and Quality of Life in The Patients with Breast Cancer Receiving the Taxane Class of Drugs. *Eur J Breast Health* 2018;14(3):148-55.
22. Schmidt ME, Wiskemann J, Steindorf K. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Qual Life Res* 2018;27(8):2077-86.
23. Klassen O, Schmidt ME, Scharhag-Rosenberger F, Sorkin M, Ulrich CM, Schneeweiss A, et al. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Acta Oncol* 2014;53(10):1356-65.
24. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(2):305-16.
25. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, Hornsby WE, Hernández J, Defina LF, et al. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(3):909-16.
26. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017;25(5):1673-86.
27. Stabile C, Goldfarb S, Baser RE, Goldfrank DJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR, et al. Sexual health needs and educational intervention preferences for women with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):77-84.
28. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(10):3647-61.
29. Syrowatka A, Motulsky A, Kurteva S, Hanley JA, Dixon WG, Meguerditchian AN, et al. Predictors of distress in female breast cancer survivors: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):229-45.
30. Wells KJ, Drizin JH, Ustjanauskas AE, Vázquez-Otero C, Pan-Weisz TM, Ung D, et al. The psychosocial needs of underserved breast cancer survivors and perspectives of their clinicians and support providers. *Support Care Cancer* 2022;30(1):105-16.
31. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004;13(3):147-60.
32. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res* 2008;64(4):383-91.
33. O'Hea EL, Creamer S, Flahive JM, Keating BA, Crocker CR, Williamson SR, et al. Survivorship care planning, quality of life, and confidence to transition to survivorship: A randomized controlled trial with women ending treatment for breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 2022;40(5):574-94.
34. Culbertson MG, Bennett K, Kelly CM, Sharp L, Cahir C. The psychosocial determinants of quality of life in breast cancer survivors: a scoping review. *BMC Cancer* 2020;20(1):948.
35. Vuksanovic D, Sanmugarajah J, Lunn D, Sawhney R, Eu K, Liang R. Unmet needs in breast cancer survivors are common, and multidisciplinary care is underutilised: the Survivorship Needs Assessment Project. *Breast Cancer* 2021;28(2):289-97.
36. Younas A, Sundus A, Inayat S. Transitional experience of men with breast cancer from diagnosis to survivorship: An integrative review. *Eur J Oncol Nurs* 2019;42:141-52.
37. Lowery-Allison AE, Passik SD, Cribbet MR, Reinsel RA, O'Sullivan B, Norton L, et al. Sleep problems in breast cancer survivors 1-10 years posttreatment. *Palliat Support Care* 2018;16(3):325-34.
38. Henneghan A, Stuijbergen A, Becker H, Kesler S, King E. Modifiable correlates of perceived cognitive function in breast cancer survivors up to 10 years after chemotherapy completion. *J Cancer Surviv* 2018;12(2):224-33.
39. GLOBOCAN. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
40. Ramos S, Vázquez ML. *Oncología integrativa (II): integrando otras miradas en el proceso de atención a pacientes oncológicos*.

- Cátedra de Hidrología Médica USC-Balnearios de Galicia, Facultad de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela (USC); 2017.
41. Knobf MT, Winters-Stone K. Exercise and cancer. *Annual Review Nursing Research* 2013;31:327-65.
 42. Sung KM, Yu M, Kang YS, Gu MO, Jung MS, Eun Y, et al. The Effects of a Tripod Approach for Cancer Patients on Illness Stress, Health-Promoting Lifestyle, Hope, and Resilience. *Cancer Nurs* 2021;44(2):125-35.
 43. Brédart A, Merdy O, Sigal-Zafrani B, Fiszer C, Dolbeault S, Hardouin JB. Identifying trajectory clusters in breast cancer survivors' supportive care needs, psychosocial difficulties, and resources from the completion of primary treatment to 8 months later. *Support Care Cancer* 2016;24(1):357-66.
 44. Oh PJ, Shin SR, Ahn HS, Kim HJ. Meta-analysis of psychosocial interventions on survival time in patients with cancer. *Psychol Health* 2016;31(4):396-419.
 45. Swartzman S, Booth JN, Munro A, Sani F. Posttraumatic stress disorder after cancer diagnosis in adults: A meta-analysis. *Depress Anxiety* 2017;34(4):327-39.
 46. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Kuffner R. Effects of psychooncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(6):782-93.
 47. Syrowatka A, Motulsky A, Kurteva S, Hanley JA, Dixon WG, Meguerditchian AN, et al. Predictors of distress in female breast cancer survivors: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):229-45.
 48. Tauber NM, O'Toole MS, Dinkel A, Galica J, Humphris G, Lebel S, et al. Effect of Psychological Intervention on Fear of Cancer Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2899-915.
 49. Ochoa-Arnedo C, Prats C, Travier N, Marqués-Feixa L, Flix-Valle A, de Frutos ML, et al. Stressful Life Events and Distress in Breast Cancer: A 5-Years Follow-Up. *Int J Clin Health Psychol* 2022;22(2):100303.
 50. Shields GS, Spahr CM, Slavich GM. Psychosocial Interventions and Immune System Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry* 2020;77(10):1031-43.
 51. Van Der Spek N, Vos J, Van Uden-Kraan CF, Breitbart W, Cuijpers P, Holtmaat K, et al. Efficacy of meaning-centered group psychotherapy for cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psychol Med* 2017;47(11):1990-2001.
 52. Kaplan H, Sadock BJ. *Terapia de grupo*. Panamericana; 1996.
 53. Lleras de Frutos M, Casellas-Grau A, Sumalla EC, de Gracia M, Borràs JM, Ochoa Arnedo C. A systematic and comprehensive review of internet use in cancer patients: Psychological factors. *Psychooncology* 2020;29(1):6-16.
 54. Dow Meneses K, Yarbro CH. Cultural perspectives of international breast health and breast cancer education. *J Nurs Scholarsh* 2007;39(2):105-12.
 55. Vardy JL, Liew A, Turner J, Kerin-Ayres K, Butler S, Deguchi C, et al. What happens to cancer survivors attending a structured cancer survivorship clinic? Symptoms, quality of life and lifestyle changes over the first year at the Sydney Cancer Survivorship Centre clinic. *Support Care Cancer* 2021;29(3):1337-45.
 56. Kang D, Kim IR, Choi EK, Yoon JH, Lee SK, Lee JE, et al. Who are happy survivors? Physical, psychosocial, and spiritual factors associated with happiness of breast cancer survivors during the transition from cancer patient to survivor. *Psychooncology* 2017;26(11):1922-8.
 57. Alonso-Molero J, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Fernández de Larrea Baz N, Guevara M, Amiano P, et al. Quality of Life in a Cohort of 1078 Women Diagnosed with Breast Cancer in Spain: 7-Year Follow-Up Results in the MCC-Spain Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(22):8411.

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



ARAN ediciones

Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

Son los únicos adaptados a la última normativa del Real Decreto 770/2014

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es

MÁSTER UNIVERSITARIO EN VACUNAS

Programa de actualización y desarrollo profesional
en vacunaciones

1.500 HORAS – 60 ECTS

ARÁN formación

Inscripciones:



Acreditado por:



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA

revisiones en

CÁNCER

NUEVA PLATAFORMA DE LA REVISTA
REVISIONES EN CÁNCER

Open access



www.revistarevisionesencancer.com

